Biología Celular y del Desarrollo

Organelas membranosas I. Secreción y digestión

APO 7

Como ya estudiamos en las APO 3 y 4, las células eucariotas poseen dos compartimientos principales: el citoplasma y el núcleo. El citoplasma, a su vez, está formado por el citosol y las organelas membranosas. En esta APO comenzaremos a revisar las organelas membranosas, especialmente aquellas que participan en los procesos de secreción y digestión celular.

Contenidos

- *Retículo endoplásmico rugoso (RER) y liso (REL):* ultraestructura, composición química y funciones de cada uno; ubicación y disposición en diferentes tipos celulares.
- *Complejo de Golgi:* ultraestructura, composición química, localización y funciones.
- *Vesículas*. Flujo de sustancias entre las organelas membranosas. Fusión de vesículas.
- *Digestión celular:* lisosomas y endosomas: estructura, ultraestructura, composición química, formación y funciones. Caveolas. Endocitosis.
- *Secreción celular:* vesículas de secreción. Vesículas extracelulares: exosomas; composición, formación y funciones. Exocitosis constitutiva y regulada.
- *Autorradiografía*. Fundamentos, descripción de la técnica y ejemplos de su aplicación.

Objetivos de la APO

- Describir y relacionar la estructura, ultraestructura y funciones de las organelas membranosas.
- Comprender los procesos de secreción y digestión celular.
- Integrar los contenidos de la APO 7 con las APO estudiadas previamente.

Material de lectura

Profª. Mariana Woudwyk

A) Introducción
B) Retículo endoplásmico rugoso (RER) y liso (REL)
C) Complejo de Golgi
D) Vesículas
E) Secreción celular: vesículas de secreción. Autorradiografía
F) Digestión celular: lisosomas y endosomas
G) Vesículas extracelulares

A) Introducción

A diferencia de las células procariotas, que generalmente constan de un solo compartimiento rodeado por la membrana plasmática, las células eucariotas están subdivididas en varios compartimientos rodeados por membrana, que son funcionalmente distintos. La **compartimentalización** se relaciona con la

especialización funcional. Cada **compartimiento celular** contiene su propia dotación de enzimas, otras moléculas especializadas y un complejo sistema de distribución que transporta específicamente los compuestos de un compartimiento a otro. Los dos compartimientos principales de las células eucariotas son, como ya hemos estudiado en APO anteriores, el **núcleo** y el **citoplasma**. A su vez, el citoplasma abarca el **citosol** y las **organelas membranosas.** En esta APO y la siguiente estudiaremos el compartimiento celular formado por las organelas membranosas. En ellas se llevan a cabo diversas funciones, tales como la síntesis o degradación de distintas sustancias, su exportación o importación, el reciclado, la respiración celular, etc.

Las organelas membranosas que estudiaremos en esta APO (Fig.1) funcionan de manera coordinada, se comunican entre sí y son las responsables de dos grandes funciones celulares: la **secreción** y la **digestión**. La comunicación entre las organelas puede ocurrir por medio de alguno de los siguientes mecanismos: continuidad de sus luces, vesículas que brotan de una organela y se dirigen a otra (o a la membrana plasmática) y contactos directos entre las membranas de distintas organelas.

La denominada **vía secretora** se inicia en el retículo endoplásmico, desde donde parten vesículas hacia el complejo de Golgi, el que a su vez envía también vesículas hacia la membrana plasmática mediante un proceso denominado **exocitosis**. Ésta es la ruta que libera al exterior sustancias producidas por la célula, aunque también tiene otras funciones como el **mantenimiento de las membranas**. La otra gran ruta, que se llama **vía digestiva**, es la ruta importadora y comienza en la membrana plasmática, donde se forman vesículas mediante un proceso denominado **endocitosis**. Estas vesículas se denominan vesículas endocíticas y se fusionan con los endosomas, los que luego se convierten en lisosomas. En estos últimos las sustancias incorporadas del medio extracelular son degradadas. Vale aclarar que existen otras comunicaciones o ramificaciones de estas rutas, lo que complejiza mucho más las funciones mencionadas. Además, la comunicación entre dos organelas suele ser bidireccional, es decir, una organela envía vesículas a otra, pero también las recibe. Por ejemplo, el retículo endoplásmico envía vesículas al complejo de Golgi, que a su vez crea vesículas destinadas al retículo endoplásmico; la membrana plasmática forma vesículas que se fusionan con los endosomas, pero éstos a su vez envían vesículas con destino a la membrana plasmática en una ruta de reciclado.

En el siguiente esquema se presentan las **organelas membranosas** y se enumeran las que participan en las funciones de **secreción y digestión celulares**.

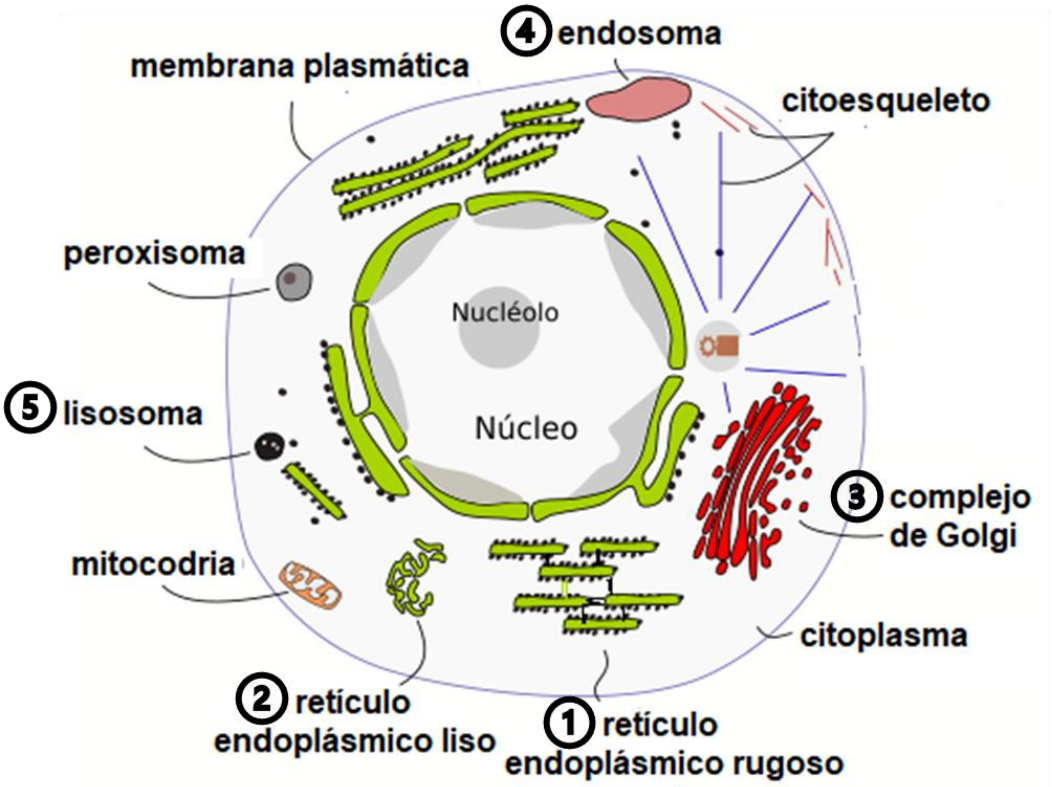


Figura 1: Esquema de las principales organelas membranosas que participan de las vías secretora (1 a 3) y digestiva (4 y 5). La continuidad entre 1 y 2 no se muestra en esta imagen. La membrana plasmática no se encuentra numerada, pero participa activamente en ambas vías.

B) Retículo endoplásmico

El **retículo endoplásmico (RE)** es una red continua de **sacos aplanados, túbulos y vesículas** delimitados por membranas, que se distribuye por todo el citoplasma de las células eucariotas. Su nombre es muy descriptivo: endoplásmico significa dentro del citoplasma y retículo, del latín *reticulum,* significa red pequeña. Los sacos se denominan **cisternas** del RE y el espacio que se encuentra en su interior es conocido como **luz o lumen** del RE. La disposición espacial del retículo endoplásmico en las células animales depende en gran medida de sus interacciones con los microtúbulos. El RE se organiza en dos dominios o sectores. Cada sector posee distintas proteínas en su membrana y en su luz, por lo tanto, realizan diferentes funciones. Estos sectores son:

- el **retículo endoplásmico rugoso, RER (Fig. 1.1 y 2)** está formado por cisternas aplanadas y posee ribosomas asociados con su membrana en la cara citosólica (de ahí el nombre de rugoso). Es continuo con la envoltura nuclear.

- el **retículo endoplásmico liso, REL (Fig. 1.2 y 2)** no posee ribosomas asociados con su membrana y está formado por túbulos muy curvados e irregulares.

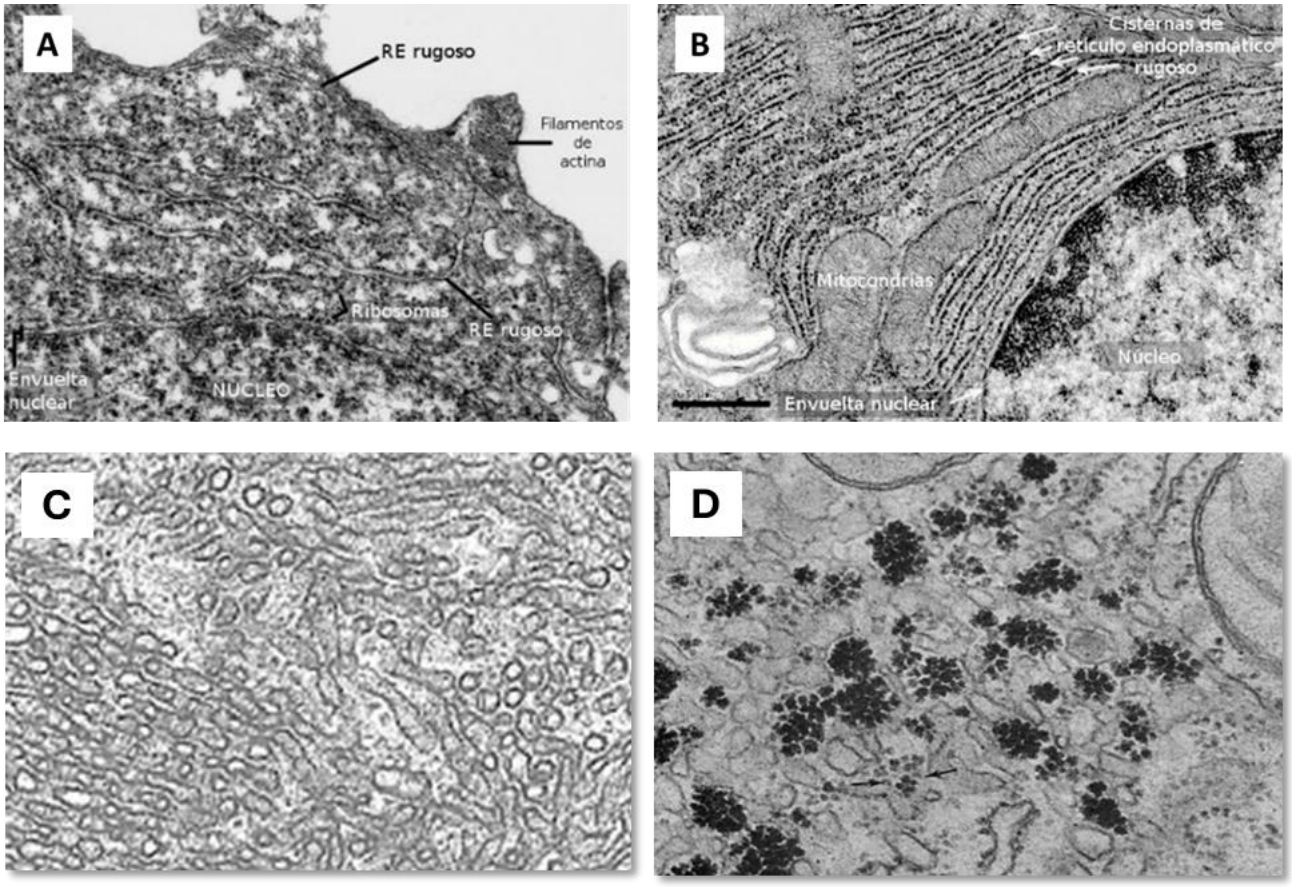


Figura 2: Microfotografías, microscopio electrónico de transmisión (MET). **A**. Cisternas de RER de una célula, que se extienden desde la envoltura nuclear (abajo) hasta las proximidades de la membrana plasmática. Los ribosomas aparecen como un puntillado electrondenso en la cara citosólica de la membrana del RER. También hay ribosomas asociados con la membrana externa de la envoltura nuclear. **B.** Sector de una célula en el que se observan abundantes cisternas de RER apiladas en una disposición típica de células secretoras. **C.** Túbulos del REL. **D.** Entre los túbulos del REL se observan inclusiones electrondensas que corresponden a acúmulos de glucógeno.

El **RER** tiene diversas **funciones**, a continuación, se enumeran las más importantes.

- *Síntesis de proteínas*: la síntesis de proteínas se inicia en los **ribosomas libres** del citosol, pero aquellas que integran la membrana plasmática, las que forman parte de las organelas de las vías secretora y digestiva[1] y las que son secretadas hacia el medio extracelular (exportadas) culminan su síntesis en el RER.

- *Modificaciones postraduccionales que ocurren en el RER:*

  - *primeras etapas de la glicosilación de las proteínas:* se denomina **glicosilación** a la unión de un oligosacárido a otra molécula, en este caso una proteína. La mayoría de las proteínas de la membrana plasmática y las de las organelas de las vías secretora y digestiva se encuentran glicosiladas.

  - *plegamiento de proteínas:* es el punto más propenso a errores en toda la secuencia de expresión génica desde la transcripción hasta la obtención de la proteína funcional. Es un proceso controlado y regulado por proteínas denominadas **chaperonas**.

[1] Aunque los peroxisomas no forman parte de las vías secretora y digestiva, algunas de sus proteínas de membrana también son sintetizadas en el RER.

- *eliminación de péptidos mal plegados*: el péptido o la proteína mal plegada es traslocada al citosol y allí es **ubiquitinizada** para su degradación en el **proteasoma** (se estudiará más adelante).
- *ensamblaje de subunidades proteicas* en proteínas multiméricas.

En cambio, la zona lisa del RE (**REL**) tiene las siguientes **funciones**:

- *biosíntesis de lípidos de membrana* (fosfolípidos, colesterol) y otros lípidos (hormonas esteroideas, porción lipídica de las lipoproteínas, ácidos biliares y triacilgliceroles),
- *eliminación de sustancias tóxicas, detoxificación*: por ejemplo, en las células del hígado; es llevada a cabo por enzimas de la familia citocromo P450, que están en la membrana del REL, encargadas de hacer más hidrosolubles a muchas sustancias y así favorecer su eliminación,
- *almacenamiento de calcio*: por ejemplo, en células musculares -donde se lo denomina retículo sarcoplásmico- el REL es un importante reservorio de calcio debido a la existencia de abundantes bombas de calcio en su membrana,
- *metabolismo de carbohidratos:* a partir de la degradación del glucógeno en el citosol se obtiene glucosa-6-fosfato, que no puede atravesar las membranas y, por lo tanto, no puede salir de las células. La glucosa 6-fosfatasa, que se encuentra en la membrana del REL, es la enzima que se encarga de eliminar ese residuo fosfato, permitiendo que la glucosa sea transportada al exterior celular. En la figura 2D se observa la cercanía entre el glucógeno y el RE.

C) Complejo de Golgi

El complejo de Golgi fue descripto por primera vez por Camilo Golgi en 1889, quien utilizó tetróxido de osmio para teñir neuronas y observó un precipitado alrededor del núcleo, sin embargo, su existencia fue cuestionada durante décadas. Esta organela se localiza en el centrosoma y está formada por membranas que se disponen formando pilas de sacos aplanados (cisternas), más vesículas asociadas **(Fig. 1.3 y 3)**. Cada conjunto de cisternas y vesículas se denomina **dictiosoma** y el conjunto de dictiosomas forma el **complejo de Golgi**. Las cisternas que componen el dictiosoma son bioquímicamente diferentes entre sí, es decir, tienen distinto contenido enzimático y en ellas ocurren diferentes procesos.

El complejo de Golgi es una organela polarizada y muy dinámica; presenta una **cara cis** o de formación (que recibe vesículas de ambos sectores del RE) y una **cara trans** o de maduración (donde se forman las vesículas de secreción). Cada cara del complejo de Golgi posee una red de cisternas y entre ellas, se encuentran cisternas denominadas intermedias **(Fig. 3A).**

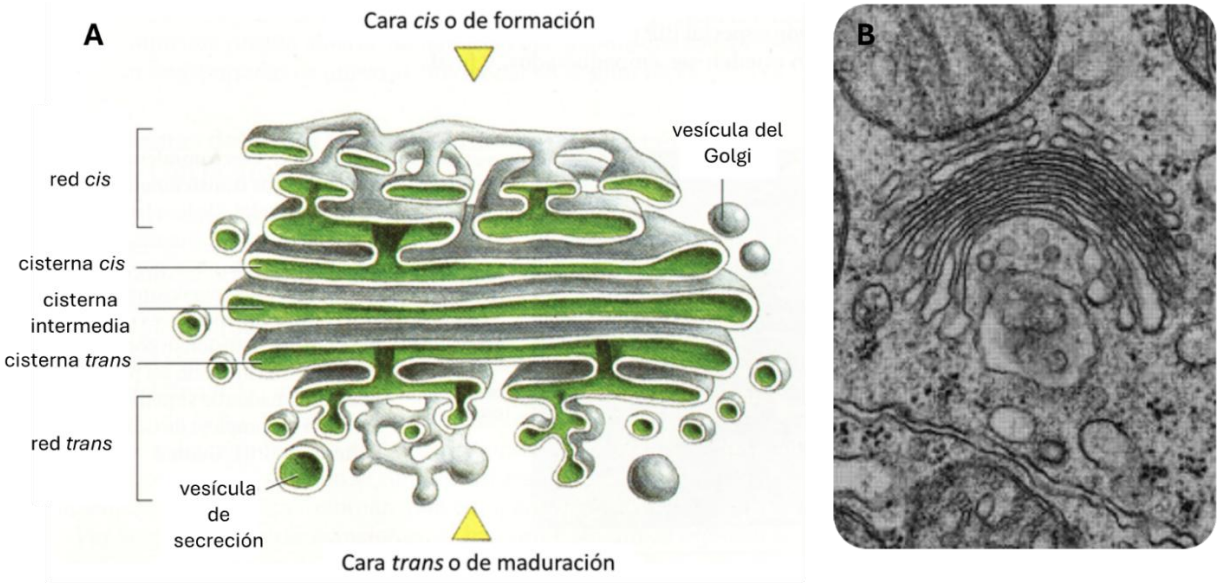


Figura 3: A. Esquema de los distintos compartimientos del complejo de Golgi. **B.** Microfotografía electrónica de transmisión de un dictiosoma. Obsérvense las cisternas aplanadas con convexidad hacia la parte superior de la imagen y las vesículas asociadas.

En la cara cis existe un proceso continuo de formación de nuevas cisternas con material procedente de la fusión de las vesículas provenientes del RE. Mientras que en la cara trans las cisternas con las moléculas procesadas se deshacen en vesículas que se dirigen a otros compartimentos celulares. De esta manera, se da un traslado constante de moléculas desde la cara cis a la trans, pasando por las cisternas intermedias.

Las principales **funciones** del complejo de Golgi son:

- la *modificación de glúcidos, lípidos y proteínas* (glicosilación y otras);
- la *distribución de diversas sustancias* hacia sus destinos celulares (mediante la selección, empaquetado y reparto de vesículas),
- la finalización de la *síntesis de glicolípidos y esfingomielina*,
- el *ensamblado de las lipoproteínas*.

El complejo de Golgi es uno de los principales sitios de glicosilación de la célula. Se modifican los glúcidos que se añadieron a las proteínas previamente en el RER y se añaden otros para terminar de formar glicoproteínas y proteoglicanos; también se sintetizan glicolípidos, a partir de lípidos de las vesículas que provienen del REL. Las enzimas encargadas de agregar glúcidos a diferentes moléculas se denominan *glicosiltransferasas*, mientras que las que los eliminan son las *glicosidasas*.

Las vesículas que se producen en el complejo de Golgi contienen los distintos productos elaborados o modificados en las cisternas. Estas parten desde las cisternas trans hacia sus destinos posibles; por ejemplo, vesículas con moléculas seleccionadas se dirigen hacia la membrana plasmática para ser exocitadas, algunas se distribuyen hacia la ruta de los endosomas tardíos/cuerpos multivesiculares/lisosomas y otras parten como vesículas de reciclado hacia otras cisternas del propio complejo de Golgi. Las señales que permiten direccionar el movimiento vesicular desde el RE al complejo de Golgi, entre las cisternas de este último, y desde el complejo de Golgi hasta sus destinos son diferentes proteínas de revestimiento vesicular (se describen en la página siguiente) y proteínas de membrana.

D) Vesículas

Las **vesículas** son organelas membranosas más o menos esféricas, aunque también pueden tener formas tubulares o irregulares. Pueden transportar dos tipos de cargas: las moléculas que forman parte de la membrana vesicular y las que son solubles en la luz de las organelas membranosas. Por ejemplo, la mayoría de las proteínas y lípidos que abandonan el retículo endoplásmico (rugoso y liso, respectivamente) lo hacen en vesículas que se desprenden del retículo y se dirigen, en general, hacia el complejo de Golgi.

Para formar una vesícula funcional es necesaria una multitud de herramientas moleculares: 1) proteínas de la membrana de la organela de la que surge la vesícula, llamada *organela fuente* (estas proteínas reconocen, seleccionan y atrapan las moléculas que se han de transportar), 2) proteínas que cooperan en la formación de las vesículas, 3) proteínas que se orientan hacia la cara citosólica de la membrana de la organela fuente e interactúan con elementos del citoesqueleto y 4) proteínas transmembrana que le permiten a la vesícula reconocer a la *organela diana* apropiada (la que recibe la vesícula) y fusionarse con ella.

Además de todas las proteínas mencionadas, existen otras específicas que cubren a las vesículas, les dan forma y regulan las interacciones entre las vesículas en gemación y los microtúbulos, que son esenciales para su desplazamiento por la célula. Dentro de las **proteínas de revestimiento vesicular** las más conocidas son las cubiertas de COP I[2], COP II y clatrina **(Fig. 4).** La **clatrina**, proteína que forma pentágonos y hexágonos, permite la endocitosis y el transporte de vesículas desde la cara trans del complejo de Golgi a la membrana plasmática.

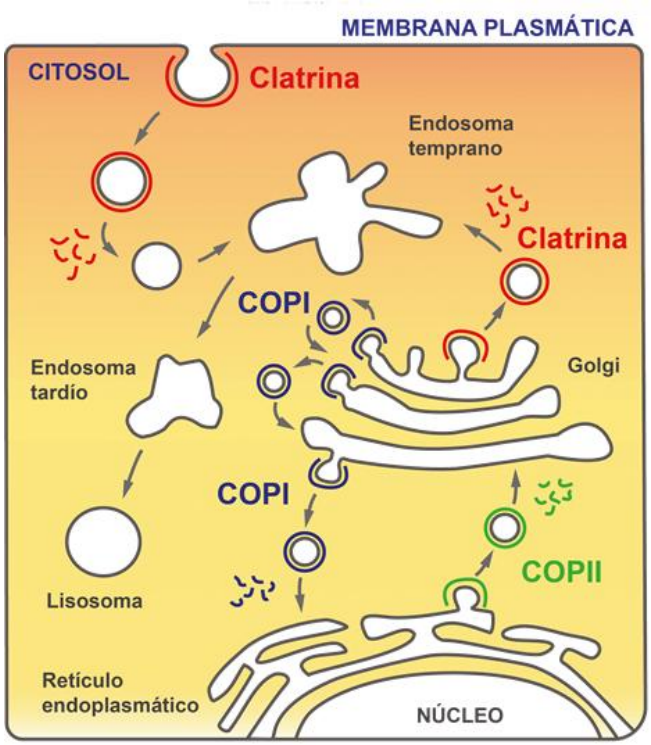


Figura 4: Esquema que representa la formación de vesículas recubiertas en las vías secretora y digestiva.

[2] COP proviene de la sigla en inglés de *coated protein,* proteína recubierta.

Como se mencionó en el inicio de este texto, el transporte de sustancias mediado por vesículas, denominado a veces ruta vesicular, es fundamental para dos grandes procesos que ocurren en las células: la **secreción** y la **digestión**. El tráfico vesicular es bidireccional **(Fig. 5**), involucra a las organelas estudiadas en esta APO y, además del transporte de sustancias, tiene otras dos funciones importantes, como devolver moléculas residentes a las organelas fuente y mantener su tamaño y el de las organelas diana.

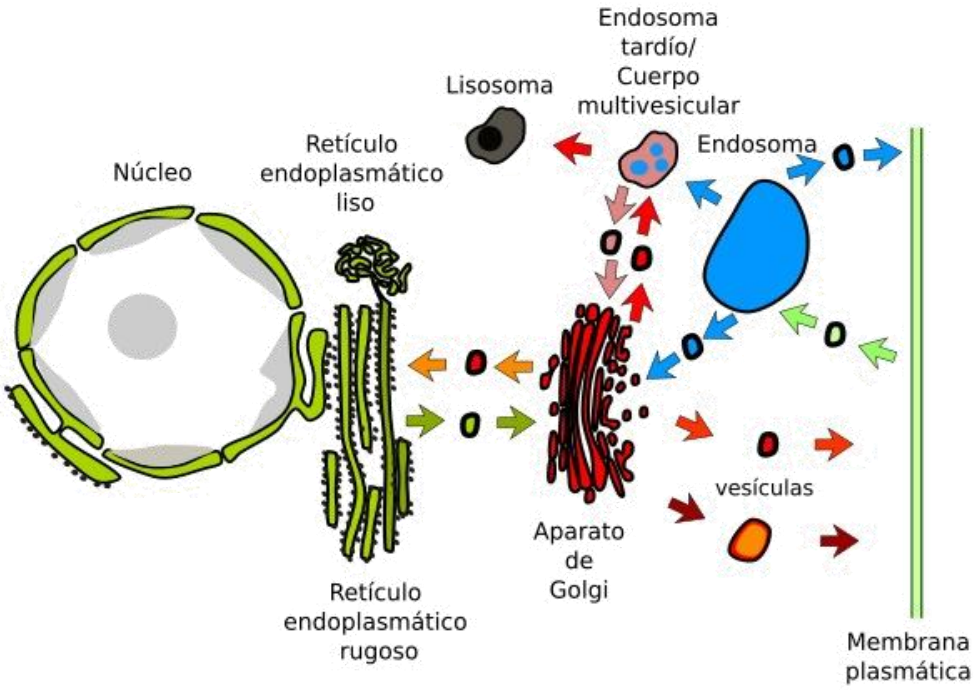


Figura 5: Esquema de las principales vías de comunicación mediante vesículas entre diferentes organelas que forman parte de la ruta vesicular. Existe comunicación bidireccional entre la mayoría de las organelas. No todas las conexiones están representadas.

E) Vía secretora

La **vía secretora** comprende a las organelas que se encargan del transporte de proteínas hacia el exterior celular, desde su síntesis hasta la exocitosis, y del transporte de proteínas y lípidos entre las diferentes organelas membranosas que integran la vía. Los componentes de la vía secretora fueron descriptos mediante la utilización de la **autorradiografía (Fig. 6)**. La autorradiografía es una técnica utilizada en biología celular y molecular, que permite visualizar la distribución de sustancias marcadas radiactivamente en un tejido biológico (por ejemplo, se pueden utilizar aminoácidos o nucleótidos con marcas radioactivas). La técnica consiste en colocar una muestra que contiene dichas sustancias sobre una placa fotográfica, la cual se impresiona de acuerdo con la radiación emitida. Así, se revela la distribución de la radioactividad en la muestra en diferentes momentos. Esto permite seguir el destino de moléculas marcadas radiactivamente dentro de un organismo o una célula. Los usos más frecuentes de esta técnica son el estudio de la duplicación del ADN y la posterior división celular, el metabolismo del ARN, la síntesis y secreción de proteínas (mediante el seguimiento de aminoácidos marcados), el rastreo de macromoléculas y la localización de moléculas solubles (hormonas y drogas).

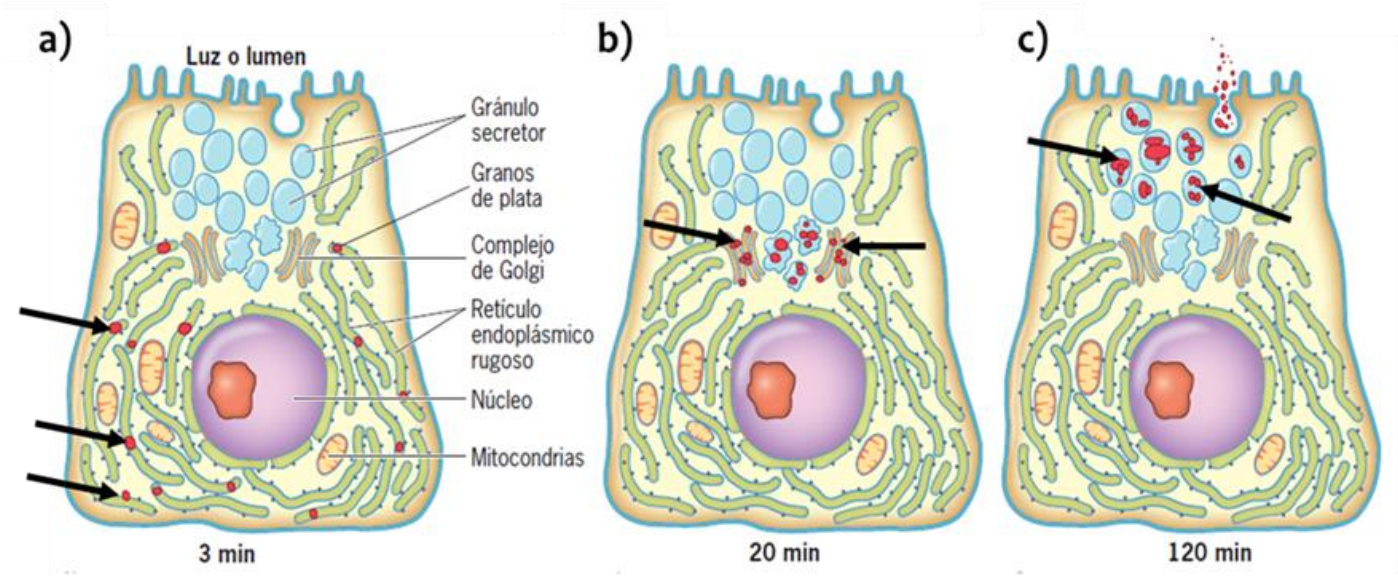


Figura 6: Esquema de una secuencia de imágenes obtenidas mediante autorradiografía que muestra la localización de los aminoácidos marcados radiactivamente (puntos rojos, señalados con flechas) en diferentes momentos. **(a)** Los aminoácidos marcados se encuentran en el RER, donde se continúan sintetizando las proteínas de secreción, cuya traducción se inició en el citosol. **(b)** Luego la marca se dirige al complejo de Golgi y **(c)** finalmente se encuentra en los gránulos de secreción.

A continuación, se describirá la vía seguida por una proteína que es secretada por una célula de una glándula. La síntesis de las **proteínas de secreción** comienza en los **ribosomas** citosólicos de las células glandulares y continúa en el **RER**, que en estas células es muy abundante. En la luz del RER las proteínas sufren modificaciones postraduccionales, se inicia la **glicosilación** y adquieren su estructura terciaria. Desde el RER son transportadas por medio de vesículas al **complejo de Golgi**, donde completan la glicosilación. Las glicoproteínas abandonan luego el complejo de Golgi en el interior de vesículas de secreción. Las vesículas de secreción se concentran cerca de la membrana plasmática. Cuando estas pueden distinguirse con el microscopio óptico, reciben el nombre de **gránulos de secreción (Fig. 6)**.

La liberación del contenido de las vesículas o gránulos de secreción puede ocurrir mediante dos mecanismos, dependiendo del tipo celular y el tipo de secreción:

- **exocitosis regulada**: ocurre como respuesta a estímulos tanto nerviosos como hormonales (estímulos químicos). Las vesículas de secreción se almacenan en forma de gránulos, en los que el producto de secreción se encuentra altamente concentrado. Esto permite que, ante el estímulo adecuado, se liberen grandes cantidades del producto de secreción rápidamente. Cuando las células son estimuladas, los gránulos de secreción se fusionan con la membrana plasmática y liberan su contenido al exterior celular. Este tipo de exocitosis sucede en *células secretoras especializadas*.

- **exocitosis constitutiva**: no requiere de estímulo y la secreción o liberación del contenido de las vesículas es continuo. Este tipo de exocitosis opera *en todas las células eucariotas*, es la manera de aportar proteínas y lípidos recién sintetizados a la membrana plasmática, por ejemplo.

F) Vía digestiva

Las células eucariotas poseen organelas encargadas de degradar diferentes tipos de sustancias a sus componentes más pequeños, por eso se habla de **digestión celular**. Esas organelas son los **lisosomas** y participan en diferentes vías intracelulares. Antes de describirlos, repasaremos algunos de los orígenes de las sustancias que son degradadas en ellos.

En la APO 3 estudiamos un tipo de transporte mediado por vesículas que se denomina **endocitosis**. Mediante endocitosis las células incorporan moléculas externas en grandes cantidades, principalmente para su degradación. La endocitosis, además, permite reciclar moléculas de la membrana plasmática que se incorporan al interior celular como parte de la membrana de las propias vesículas endocíticas. Otra función menos aparente es compensar los procesos de exocitosis, es decir, eliminar el exceso de membrana plasmática añadida por las vesículas de exocitosis y mantener así una superficie de membrana estable y funcional. Existen diferentes tipos de endocitosis. De manera muy resumida, se describen algunos de ellos.

Fagocitosis: consiste en la incorporación de partículas de gran tamaño como bacterias, restos celulares, etc. Es llevada a cabo por células especializadas como los macrófagos, entre otras. Luego de la unión de la partícula a la superficie de las células fagocíticas, estas emiten proyecciones de citoplasma rodeadas por membrana, denominadas **pseudópodos**. La emisión de pseudópodos con la que se engloba a la partícula está mediada por los filamentos de actina y la proteína motora miosina. Estas proyecciones citoplasmáticas rodean a la partícula y la encierran formando una gran vesícula denominada **fagosoma**, que se separa de la superficie y se interna en la célula donde la partícula será digerida. Una vez formado el fagosoma, éste se fusiona con los lisosomas y se degrada su contenido.

Endocitosis mediada por receptores: como su nombre lo indica, este tipo de endocitosis permite la incorporación específica de moléculas reconocidas por receptores presentes en la membrana plasmática. Las moléculas específicas se unen a sus receptores y los complejos receptor-ligando se ubican en una zona de la membrana plasmática que se invagina formando una vesícula que posteriormente se dirige hacia el interior celular.

Pinocitosis: este término se refiere a la incorporación inespecífica de moléculas disueltas en agua. En realidad, cualquier vesícula que se forma en la membrana plasmática contiene moléculas disueltas, que ingresan en su interior de manera inespecífica. Por lo tanto, en mayor o menor medida, todas las rutas de endocitosis realizan pinocitosis. Un tipo especial es la macropinocitosis, un proceso mediante el cual se incorporan grandes cantidades de fluido extracelular. En la superficie celular se forman evaginaciones o extensiones del citoplasma a modo de ola, con base más o menos circular, cuyas crestas se fusionan con membrana plasmática y se forma una gran vesícula interna.

Otras sustancias que pueden ser degradadas por los lisosomas provienen directamente del interior celular. El proceso se denomina **autofagia**, ocurre en todas las células eucariotas y consiste en la digestión de moléculas y organelas celulares en los lisosomas.

A continuación, se describe la **vía digestiva** a partir de la incorporación a la célula de una sustancia por medio de endocitosis mediada por receptores:

La incorporación del **colesterol** por parte de las células animales es uno de los ejemplos más estudiados de endocitosis mediada por receptores **(Fig. 7)**. El colesterol es transportado por el torrente sanguíneo mediante lipoproteínas. Una lipoproteína es un complejo formado por diferentes tipos de lípidos (fosfolípidos, colesterol, triglicéridos) y una o más moléculas proteicas. La lipoproteína que más colesterol contiene se denomina **LDL** (del inglés *low density lipoprotein*) y es la que lo transporta hacia los tejidos donde es requerido. Al llegar a las células, la LDL se une a sus receptores específicos en la superficie celular (1). Estos receptores son proteínas transmembrana, que se acumulan en regiones especializadas de la membrana plasmática. Dichas regiones son depresiones cubiertas, hacia el lado citosólico, por una proteína denominada **clatrina**. Estas depresiones se invaginan hacia el citosol (2). Así se forman **vesículas endocíticas** que luego pierden su cubierta y se fusionan con unas organelas llamadas **endosomas** (3), en cuyo interior los receptores se disocian de las LDL y son reciclados hacia la membrana plasmática (4); mientras que las LDL son transportadas hacia los lisosomas (5). Allí, las LDL son degradadas y se libera el colesterol que luego será utilizado por la célula. Recordemos que el colesterol es importante en las células animales porque constituye un componente esencial de sus membranas.

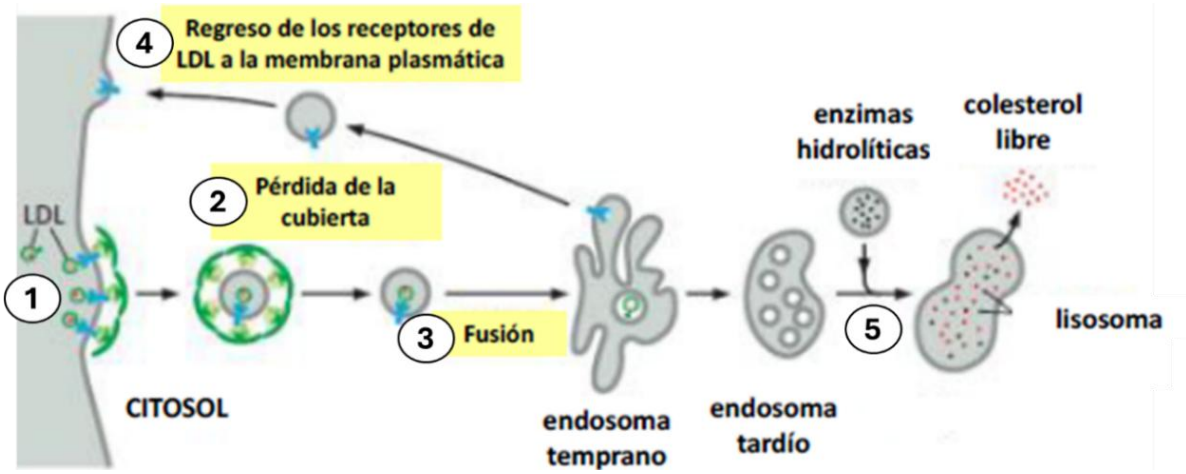


Figura 7: Incorporación de colesterol mediante endocitosis mediada por receptores.

Endosomas

Los **endosomas** son compartimentos membranosos de forma irregular, que pueden fusionarse o dividirse. Generalmente tienen aspecto de grandes “bolsas” o sacos, que a veces también forman túbulos membranosos. Constituyen una estación de llegada (de vesículas endocíticas y vesículas del complejo de Golgi), clasificación y reparto de moléculas y se comunican con otros compartimentos de la célula. Desde los endosomas parten vesículas de reciclado hacia la membrana plasmática y hacia el complejo de Golgi, las cuales llevan de vuelta membrana y receptores transmembrana, mientras que el resto de las moléculas sigue su procesamiento hacia los lisosomas (**Fig. 7**, referencia 5 del esquema).

Existen dos tipos de endosomas:

1) Los **endosomas tempranos** son las organelas que reciben las vesículas formadas a partir de la membrana plasmática en el proceso de endocitosis. Se ubican en la periferia de la célula, próximos a la membrana plasmática. El medio ácido del endosoma permite que los receptores liberen las

moléculas que tienen unidas (ligandos) en el interior del endosoma. Como se mencionó, los receptores, ya sin ligando unido, vuelven a la membrana plasmática en vesículas de reciclado y el ligando sigue hacia otros compartimentos para su degradación.

2) Los **endosomas tardíos** se originan a partir de los tempranos, se ubican más internamente que estos, en la región perinuclear, y reciben vesículas cargadas de hidrolasas ácidas desde el domino trans del complejo de Golgi.

Lisosomas

Los **lisosomas** son organelas membranosas, más o menos esféricas, que resultan de la fusión de los endosomas tardíos con las vesículas provenientes del complejo de Golgi que contienen enzimas hidrolíticas (hidrolasas ácidas) **(Fig. 7)**. Estas enzimas son sintetizadas en el RER y son modificadas y etiquetadas en el complejo de Golgi.

Las **hidrolasas ácidas** degradan diversas biomoléculas mediante un mecanismo denominado hidrólisis, que consiste en la ruptura de determinados enlaces químicos por acción de una molécula de agua. Estas hidrolasas, además, se denominan ácidas porque son activas a pH ácido, cercano a 5, característico de la luz lisosomal. El pH ácido del lisosoma se mantiene gracias a la presencia de bombas de H^+ en su membrana.

G) Vesículas extracelulares

Las células eucariotas no solo son capaces de secretar proteínas mediante la exocitosis constitutiva y regulada descriptas anteriormente, sino que también liberan vesículas enteras al medio extracelular. Justamente, esas vesículas son denominadas **vesículas extracelulares**. Son muy heterogéneas, su contenido es muy variado y pueden contener desde ARN (mensajero, de interferencia y pequeños ARN no codificantes), hasta lípidos, glúcidos y proteínas, e incluso ADN. La liberación de estas vesículas puede ser espontánea o inducida. Entre sus funciones podemos mencionar: la comunicación celular, eliminación de residuos celulares, procesos patológicos (ej. células tumorales, infecciones virales) y la inducción o inhibición de la respuesta inmune, entre otras. La emisión de vesículas por parte de las células parece ser un mecanismo conservado evolutivamente, incluso está presente también en las células procariotas. Aparentemente, la mayoría de las células son capaces de liberar vesículas extracelulares. Existen distintos tipos, los más conocidos son:

- **Exosomas:** se originan a partir de los cuerpos multivesiculares (que son organelas con vesículas internas que se originan de los endosomas). Son pequeñas vesículas, de unos 30 a 150 nm de diámetro, que se liberan al espacio extracelular tras la fusión de los cuerpos multivesiculares con la membrana plasmática **(Fig. 8)**. Tienen un papel en la comunicación célula-célula, en la presentación de antígenos, en infecciones víricas y en procesos de metástasis tumoral, entre otros.
- **Ectosomas o vesículas emitidas:** en la membrana plasmática se pueden formar pequeñas evaginaciones que luego se desprenden como pequeñas vesículas que quedan libres en el medio

extracelular. La mayoría se rompen luego de ser liberadas, pero otras pueden llegar a recorrer largas distancias. El tamaño de los ectosomas puede variar desde mayores de 50 nm a 1 µm.

- **Cuerpos apoptóticos:** son fragmentos o porciones celulares rodeados de membrana que se forman durante un tipo de muerte celular denominado **apoptosis** (la estudiaremos en detalle en la APO 9). Hay autores que consideran que esos trozos de citoplasma rodeados de membrana podrían considerarse como vesículas extracelulares.

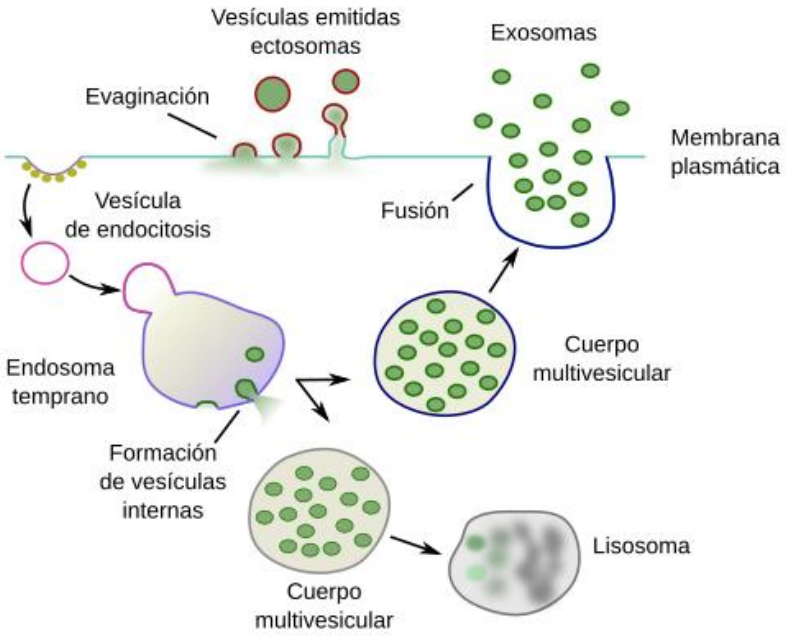


Figura 8: Esquema que representa la formación y liberación de exosomas y ectosomas.

Bibliografía consultada

Alberts B., *et al*. Introducción a la Biología Celular. México DF: Editorial Médica Panamericana. 2011 y ediciones posteriores. Cap. 15: "Compartimientos intracelulares y transporte de proteínas".

Becker W., *et al*. El mundo de la célula. Madrid: Pearson Educación S.A. 2015 y ediciones posteriores. Cap. 12: "Comportamientos intracelulares: retículo endoplásmico, complejo de Golgi, endosomas, lisosomas y peroxisomas. Cap. 22, solo el apartado: "Clasificación y regulación de la localización de las proteínas".

Cooper G.M. y Hausman R.B. La célula. Madrid: Marbán. 2010 *(actualizado con la 8° edición de **2019**: Cooper GM, The cell: a molecular approach. Massachussets: Sindauer Associates, Oxford University Press).* Cap. 12:" Distribución y transporte de proteínas".

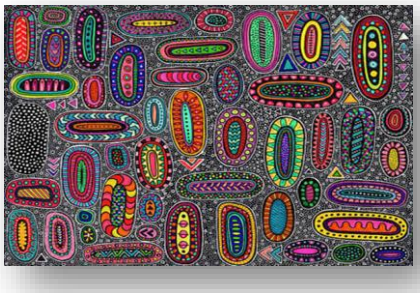
De Robertis E.M. y Hib J. Biología Celular y Molecular. Buenos Aires: Promed. 2012. Cap. 7: "Sistema de endomembranas: digestión y secreción".

Megías M, Molist P, Pombal MA. Atlas de histología vegetal y animal. http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html. Consultado: septiembre de 2024.

Biología Celular y del Desarrollo

Organelas membranosas II. Respiración celular, otras funciones

APO 8



*Mientras que en la APO 7 se estudiaron las organelas involucradas con la secreción y digestión celular, en esta APO se estudian las **mitocondrias** (y el proceso de respiración celular) y los **peroxisomas** (y su actividad de detoxificación). Además, se puntualizan algunas funciones que mitocondrias y peroxisomas tienen en común, e incluso comparten con otras organelas ya descriptas.*

Contenidos

- *Mitocondrias.* Ultraestructura y composición química general. Funciones mitocondriales exclusivas: respiración celular. Termogénesis no tiritante. Rol de las mitocondrias en la apoptosis.
- *Peroxisomas.* Ultraestructura y composición química general. Funciones exclusivas.
- *Tránsito de proteínas desde el citosol y el resto de las organelas membranosas hacia las mitocondrias y los peroxisomas (generalidades).*
- *Funciones compartidas entre organelas membranosas (generalidades).* Síntesis de fosfolípidos, colesterol, almacenamiento de calcio, β-oxidación de ácidos grasos, detoxificación celular.

Objetivos de la APO

- *Describir y relacionar la estructura, ultraestructura y funciones de mitocondrias y peroxisomas.*
- *Comprender el proceso de respiración celular.*

Material de lectura

Profª. Carolina Zanuzzi

A) Mitocondrias

Generalidades
Ultraestructura
Funciones exclusivas
Síntesis de ATP
Termogénesis no tiritante
Otras

B) Peroxisomas

Generalidades
Ultraestructura
Origen/ formación
Funciones

C) Funciones compartidas entre ambas organelas

Detoxificación de especies reactivas del oxígeno
Metabolismo de lípidos: síntesis de fosfolípidos y colesterol
Metabolismo de lípidos: β-oxidación de ácidos grasos
Almacenamiento de calcio

Dra. Mónica Diessler

A) Mitocondrias

Generalidades

En las células animales las mitocondrias son las únicas organelas que poseen doble membrana y, además, las únicas que poseen su propio ADN y ribosomas, por lo que pueden sintetizar algunas proteínas necesarias para su funcionamiento. Una de las funciones exclusivas de esta organela es la **síntesis de ATP** a través de un proceso de oxidación progresiva y gradual de las moléculas orgánicas que se obtienen del metabolismo, que se denomina **respiración aeróbica.** También participa en **otras funciones** que incluso comparte con otras organelas membranosas.

Su **tamaño** es pequeño (menos de 1 µm de ancho y hasta 10 µm de largo) y recuerda al de muchas células procariotas. La **forma** y **cantidad** también son variables. Pueden ser esféricas, ovales, cilíndricas o bastoniformes, entre tantas otras posibilidades (Fig. 1). Pese a que se suelen representar como unidades independientes, discretas y aisladas distribuidas en diferentes localizaciones dentro del citosol, también forman redes con una organización más o menos compleja que cambia según las necesidades de la célula. Asimismo, la cantidad de mitocondrias también está condicionada por los requerimientos metabólicos, momento del ciclo celular, entre otros factores. ***A mayor demanda de energía en una célula o en un sector celular, mayor número de mitocondrias.***

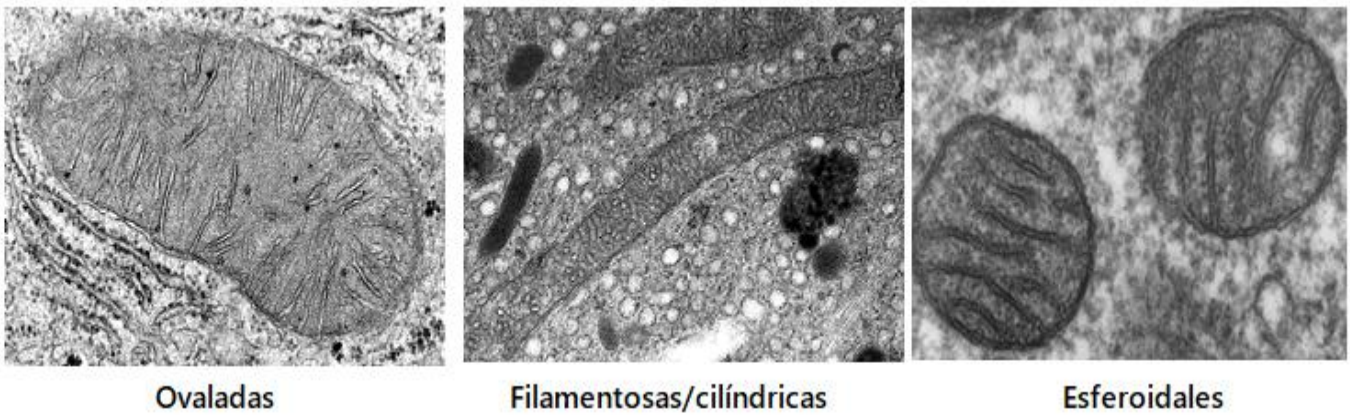


Figura 1. Mitocondrias de diversas formas.

Existe una dinámica de expansión y recambio mitocondrial en todas las células que incluye a los procesos de **fisión** (división de una mitocondria en dos), **fusión** (unión de dos o más mitocondrias) y **mitofagia** (un tipo de autofagia en la que participan los lisosomas) (Fig. 2, izq.). Las mitocondrias no se desplazan por sí mismas, pero alcanzan una **localización** intracelular específica mediante la interacción con componentes del citoesqueleto. En términos generales, las mitocondrias se encuentran próximas a los sitios que tienen gran demanda energética (Fig. 2, der.).

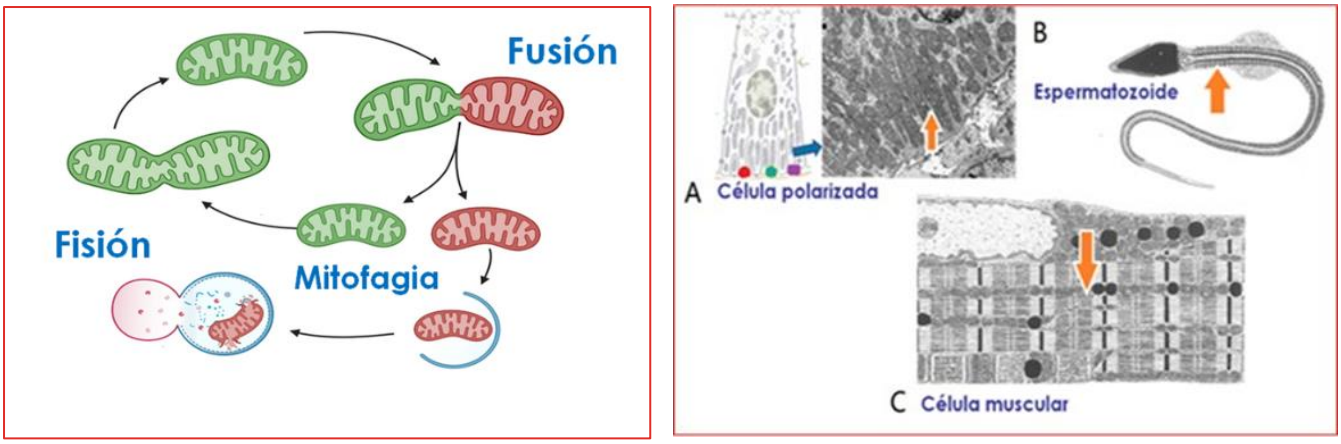


Figura 2. IZQUIERDA. Fisión, fusión y mitofagia. **DERECHA.** Ejemplos de localizaciones de mitocondrias en distintos tipos celulares. **(A)** En las células polarizadas en las que ocurre transporte activo de moléculas por su región basal, encontraremos gran cantidad de mitocondrias próximas a la ubicación de las proteínas bombas. **(B)** En los espermatozoides, las mitocondrias se localizan alrededor de flagelo (flecha), de manera que le proveen energía para el desplazamiento celular. **(C)** En una célula muscular, se localizan entre los componentes de su citoesqueleto que participan en la contracción muscular (flecha), un proceso que requiere energía.

Muchas de las particularidades descritas (e incluso funcionales, aun no abordadas) son similitudes entre las mitocondrias y las células procariotas (por ejemplo, que poseen ADN, que es de tipo procariota, etc.). Esto llevó a Lynn Margulis a enunciar la **teoría de la endosimbiosis seriada**, en 1967, para explicar el origen evolutivo de mitocondrias (y también de los cloroplastos en células vegetales). Según esta teoría, en un primer momento un tipo de células procariotas (arqueas) albergaron a otro tipo de procariotas (bacterias) aerobios y establecieron una relación de mutuo beneficio (un tipo de simbiosis llamado mutualismo): así, las que fueron primero dos células separadas evolucionaron en conjunto con la posibilidad de aprovechar el oxígeno que se volvía cada vez más abundante en la atmósfera. Las que alguna vez fueron bacterias incorporadas pasaron a ser una organela, la actual mitocondria, donde en presencia de oxígeno se sintetiza ATP, una molécula de alta energía que posibilita numerosos procesos activos en las células. Esta teoría también explica que ocurrió un segundo tipo de endosimbiosis que dio origen a los **plástidos**, como los cloroplastos, en las células vegetales primitivas, a partir de la fagocitosis de bacterias fotosintéticas (cianobacterias).

Ultraestructura

Las mitocondrias poseen **dos membranas** que delimitan dos compartimientos bien definidos. Se trata de la **membrana mitocondrial externa (MME)** y una **membrana mitocondrial interna (MMI)**, separadas por un espacio, el **espacio intermembrana (EIM)**. Hacia el interior de la membrana interna se localiza otro compartimiento: la **matriz mitocondrial (MM)** (Fig. 3).

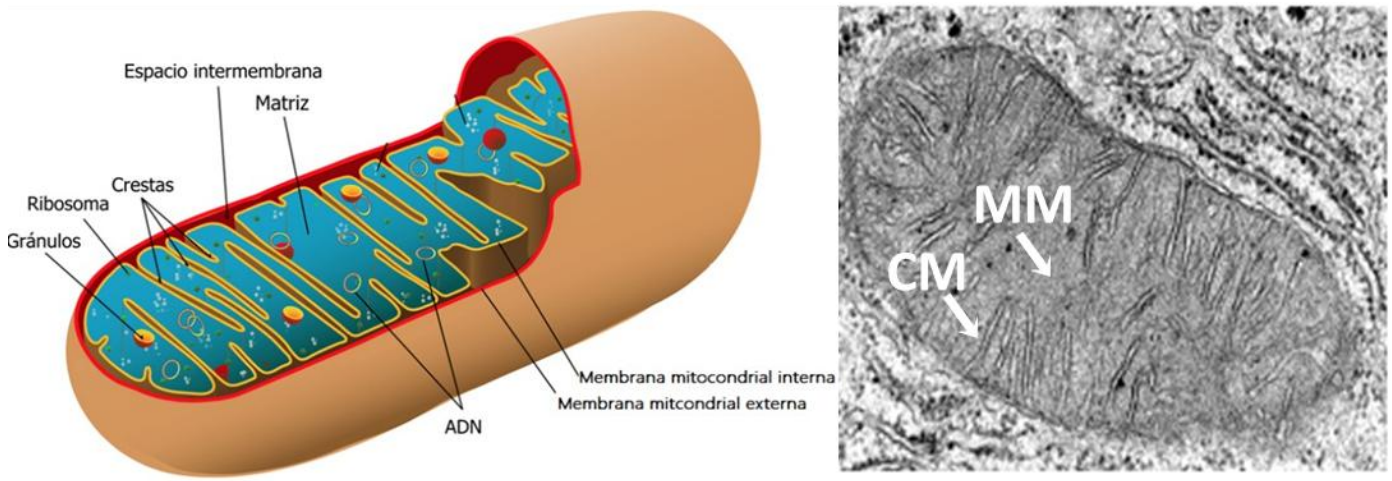


Figura 3. Componentes ultraestructurales de las mitocondrias. CM: crestas mitocondriales (pliegues de la membrana mitocondrial interna); MM: matriz mitocondrial.

La **MME**, como otras membranas celulares, es una bicapa fosfolipídica con diversas proteínas, lisa (sin crestas); entre esas proteínas se encuentran proteínas integrales que actúan como canales, llamadas **porinas** (Fig. 4), y que permiten el paso de solutos pequeños, de hasta 5000 daltones de peso molecular. También posee proteínas que intervienen en la fisión y fusión, otras que funcionan como permeasas (transportan ADP y ATP), como receptores para la importación de proteínas, e incluso otras son enzimas y participan en el metabolismo de lípidos. Por su organización y composición química se asemeja estructural y funcionalmente a otras membranas de las células eucariotas.

El **EIM** posee una composición química similar al citosol, pero se diferencia de aquél debido a la elevada concentración de H^+. En este compartimiento se encuentran diversas moléculas, entre ellas una importante proteína periférica de la MMI, el citocromo *c,* que se mencionará más adelante.

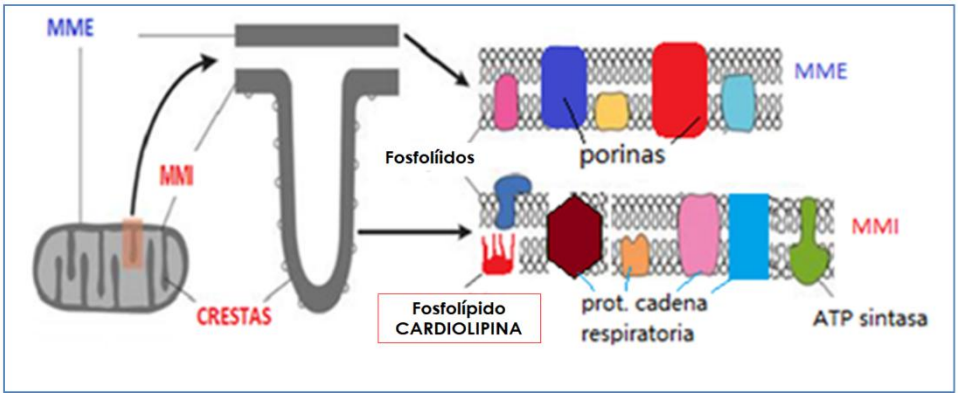


Figura 4. Representación esquemática de la MMI y MME.

La **MMI** se repliega hacia la matriz de manera que su superficie es muy amplia, esos pliegues son las **crestas mitocondriales** (Fig. 3 y 4). La forma de estas crestas es muy variable (esto depende del predominio de una u otra función en las mitocondrias de cada tipo celular), y la cantidad y complejidad de su disposición es directamente proporcional a la actividad metabólica de la célula. Si bien todas las membranas son barreras de permeabilidad selectiva, MMI es relativamente ***más impermeable*** y menos

fluida. Posee una altísima proporción de proteínas (más del 70 % de los componentes de la membrana) que llevan a cabo **tres funciones importantes** principales: el transporte de electrones, la fosforilación oxidativa del ATP y el transporte de metabolitos. En cuanto a la composición lipídica, la MMI posee baja proporción de moléculas de **colesterol** y diversos **fosfolípidos**. Entre estos últimos encontramos a la **cardiolipina,** un fosfolípido exclusivo de esta organela y que posee cuatro cadenas de ácidos grasos que permite menos movimiento, evita una excesiva fluidez de la membrana, la hace relativamente más impermeable (esto es indispensable para que pueda sintetizarse ATP) y provee estabilidad estructural a las proteínas de la cadena respiratoria.

La **MM** contiene al **ADN**, además **ARNm**, **ARNr** y **ARNt**, y ribosomas pequeños (55s), semejantes a los bacterianos. También aquí existen **complejos proteicos enzimáticos** que intervienen en vías metabólicas que se explicarán muy brevemente más adelante: la decarboxilación oxidativa del piruvato, el ciclo de Krebs (o del ácido cítrico), la β-oxidación de ácidos grasos, entre otras. Además, la MM contiene otras proteínas y **gránulos electrondensos**, que constituyen sitios de almacenamiento de calcio y otros cationes. El **ADN mitocondrial** se diferencia del genómico (nuclear) y se asemeja al ADN procariota, por ejemplo, porque el cromosoma es circular[3], carece de histonas, posee un origen de replicación único, y ligeras diferencias con respecto al código genético universal (Fig. 5). Otra particularidad es que se hereda de la **línea materna**. Cuando ocurre la fecundación y se forma la cigota, su ADN mitocondrial procede de gameta femenina, ya que las mitocondrias de la cola de los espermatozoides se eliminan. Por lo tanto, si una hembra posee una mutación puntual en su ADN mitocondrial la transmitirá a toda su descendencia, pero solo sus hijas podrán seguir transmitiéndola.

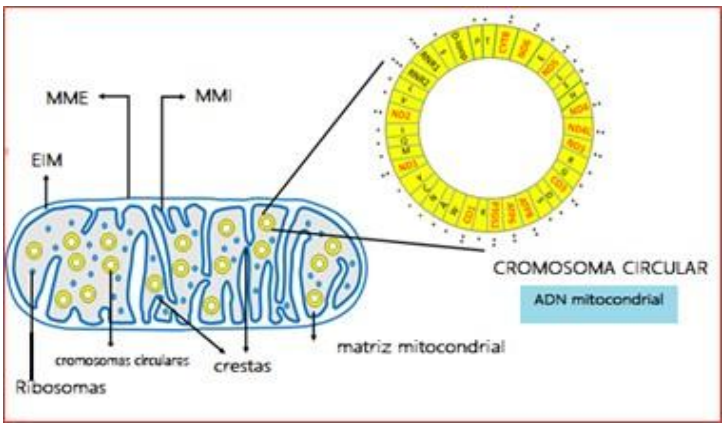


Figura 5. ADN mitocondrial.

Funciones

Las funciones **exclusivas** que llevan a cabo las mitocondrias se describirán a continuación (además, las mitocondrias participan de manera protagónica en la apoptosis) ellas son:

1. **la síntesis de ATP**,
2. la termogénesis.

[3] En células procariotas existe **un solo cromosoma**, del cual hay ***varias copias***, es decir no existen cromosomas con información diferente entre sí, como si pasa en eucariotas (por ejemplo, en nuestro cromosoma 2 se localizan genes que codifican para caracteres diferentes de los codificados en el cromosoma 7). En general, en los esquemas como el de la figura 3, se observan varias copias del cromosoma circular.

Síntesis de ATP

Las células requieren energía para llevar a cabo muchas de sus funciones metabólicas y la obtienen a partir del catabolismo de polisacáridos, proteínas y lípidos. A partir de esas moléculas, se obtienen otras más pequeñas, por ejemplo, monosacáridos, aminoácidos, ácidos grasos. Su degradación (oxidación) se inicia en el citosol y la energía liberada en algunas reacciones implicadas es utilizada en la síntesis de muy bajas cantidades de **ATP**. El proceso llamado **respiración aeróbica** ocurre en las mitocondrias y siempre que la célula tenga **oxígeno** disponible; permite obtener un mayor rendimiento energético[4] y alguno de sus productos son el $C0_2$ y el H_20. Se trata de **una oxidación escalonada y gradual**. Mientras se produce la oxidación de las moléculas orgánicas se reducen nucleótidos que funcionan como coenzimas: **NADH** (nicotinamida adenina dinucléotido reducido) y **$FADH_2$** (flavina adenina dinucléotido reducido). Estas transportan electrones y protones y participan en reacciones de óxido-reducción. En las mitocondrias, estas moléculas se pueden reoxidar (en otras palabras, recuperar su estado oxidado) y permitir la síntesis de **ATP**, otro nucleótido que posee enlaces de alta energía. Como se mencionó, en presencia de oxígeno, entonces, las células animales realizan la **respiración aeróbica.** En **condiciones de anaerobiosis** (actividad metabólica en ausencia de oxígeno, por falta de oxígeno -anoxia- o reducción de su concentración habitual -hipoxia-) la forma de obtener energía es por **fermentación** (Fig. 6). Los productos finales en este caso son lactato, etanol, acetato y dióxido de carbono.

Para explicar cómo se obtiene energía de los alimentos en condiciones aeróbicas se describirá el ejemplo de la oxidación de una molécula de **glucosa** obtenida de la degradación de polisacáridos (por ejemplo, durante la digestión). Las vías por las que se oxidan los aminoácidos (provenientes de proteínas) y los ácidos grasos/glicerol (derivados de lípidos) no serán explicadas, si bien veremos que comparten o poseen puntos de encuentro respecto de la vía en la que se oxida la glucosa.

La **PRIMERA ETAPA** de la degradación de la glucosa se denomina **glucólisis** y sucede en el **citosol** de las células y es una vía anaerobia (el oxígeno que ingresa a la célula rápidamente entra en las mitocondrias, no interviene en el metabolismo citosólico) (Fig. 6). Consiste en la degradación parcial de una molécula de glucosa (de 6 carbonos) hasta dos moléculas de **piruvato** (de 3 carbonos cada una), con **escasa producción de ATP** (2 moléculas). El resultado de esta reacción es la formación de dos moléculas de piruvato y también la reducción de 2 moléculas de NAD+ que pasan a ser NADH. Este NADH debe oxidarse para reciclarse y ser utilizado en otras reacciones REDOX de la célula (no solo en la glucólisis).

[4] Principalmente, muchas más moléculas de ATP

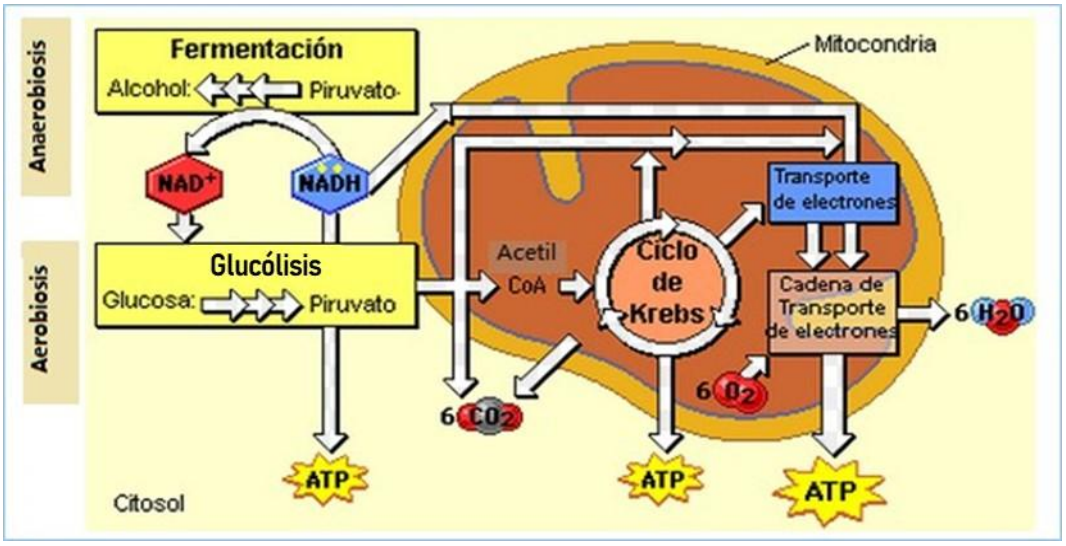


Figura 6. Respiración aeróbica y anaeróbica. Imagen tomada y modificada de https://biologia-test.blogspot.com/2014/07/respiracion-celular-glucolisis.html

En **presencia de oxígeno,** el piruvato ingresa en las **mitocondrias** y ocurre la **SEGUNDA ETAPA** de la degradación de la glucosa en la **MM**. Una vez en la mitocondria suceden los siguientes pasos, en diferentes lugares dentro de la organela, que en conjunto se conocen como **RESPIRACIÓN CELULAR**:

I. la **descarboxilación oxidativa del piruvato**, lo que origina **acetil-CoA**, en la **matriz mitocondrial** (Fig. 7); se produce por acción de un gran complejo enzimático, denominado piruvato deshidrogenasa. De este modo, el piruvato (que tiene tres carbonos) pierde un átomo de carbono (por eso se trata de una "descarboxilación") que se libera como $C0_2$, mientras que los dos átomos restantes se unen a la coenzima A y forman acetil-CoA;

II. la **oxidación completa del acetil-CoA**[5], en la **matriz mitocondrial**; incluye una serie de reacciones químicas que se producen cíclicamente y que se conocen como **CICLO DE KREBS** (Fig. 7), también conocido como ciclo del ácido cítrico. Los detalles de este ciclo, como los nombres de cada uno de los compuestos, las enzimas y coenzimas que participan, serán estudiados en otros cursos de la carrera. En resumen, el ciclo "comienza" con la unión del **acetil-CoA**, moléculas de **2 C (la letra C= carbonos)** a una molécula de **4 C**, llamada **oxalacetato**, y se genera un **compuesto de 6 C**, el **citrato**. El citrato, en sucesivas reacciones, se oxida completamente hasta $C0_2$. El ciclo culmina cuando se regenera el oxalacetato. En esta serie de reacciones no solo se obtiene energía, sino que a partir de algunos de los intermediarios del ciclo de Krebs se originan sustratos de numerosas vías anabólicas que los convierten en aminoácidos, nucleótidos, lípidos y otras moléculas orgánicas imprescindibles. En cada vuelta de ciclo se producen **dos moléculas de ATP** y **se reducen** nucleótidos (NAD^+ pasa a → **$NADH+H^+$** y FAD → **$FADH_2$**). En ese proceso, ellos ganan electrones (e^-), H y H^+, que serán cedidos en la MMI durante la próxima etapa.

[5] Cabe aclarar que el acetil CoA que ingresa al ciclo de Krebs, también se puede formar a partir de otras moléculas diferentes de la glucosa, como ácidos grasos derivados de triglicéridos, al igual que los aminoácidos que ingresan desde el citosol, e incluso estos últimos pueden transformarse a otros intermediarios del ciclo de Krebs.

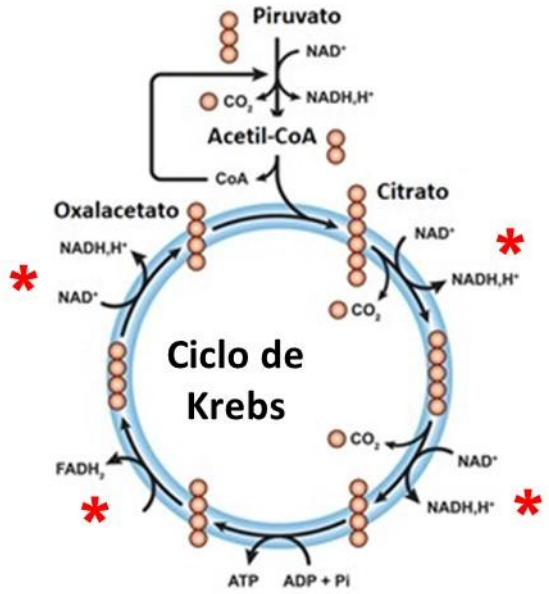


Figura 7. Decarboxilación del piruvato, síntesis de Acetil-CoA e ingreso al ciclo de Krebs. Los asteriscos marcan las reacciones del ciclo en las que ocurre **reducción** de nucléotidos.

III. **Transporte de electrones y bombeo de H+.** La **cadena transportadora de electrones** está formada por una serie de componentes, mayoritariamente proteicos, que se localizan en la **MMI** (Fig. 8). Estos complejos reciben los e^- transportados por las moléculas $NADH+H^+$ y $FADH_2$. Algunos de estos complejos proteicos, además, bombean H^+ hacia el espacio intermembrana.

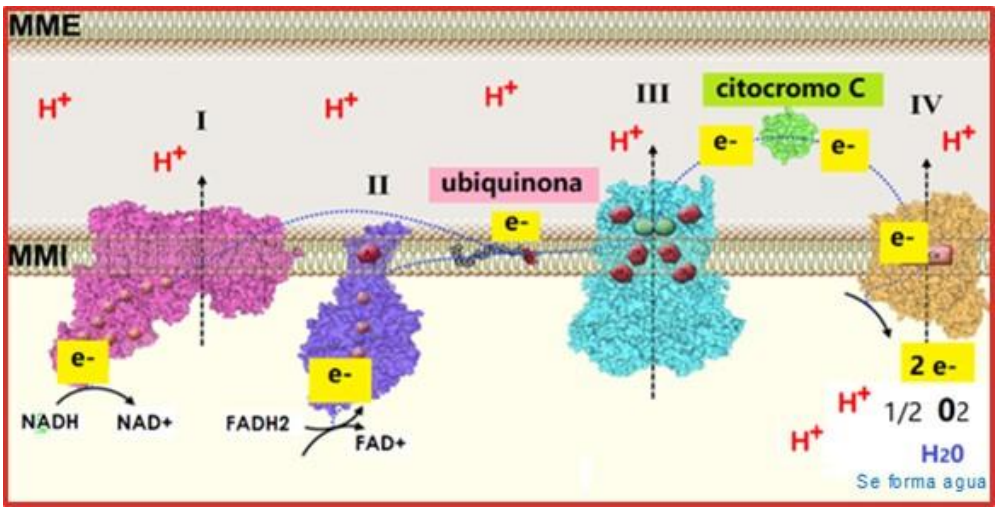


Figura 8. Cesión de electrones por parte de $NADH+H^+$ y $FADH_2$ a los complejos proteicos de la cadena transportadora de electrones de la MMI.

Por un lado, la cadena posee cuatro complejos proteicos que se denominan con números romanos o según la función que llevan a cabo: el **complejo I** (NADH deshidrogenasa), el **complejo II** (complejo succinato deshidrogenasa), el **complejo III** (o citocromo c) y el **complejo IV** (citocromo oxidasa). Cada uno está formado por proteínas unidas a iones metálicos y grupos químicos diversos, que facilitan el pasaje de los electrones. Los complejos I, III y IV son, además, bombas de protones (H^+) (Fig. 8). Por otro lado, existen otros dos componentes de la cadena que no forman parte de los complejos anteriores, pero se relacionan funcionalmente con ellos:

- el **citocromo c**, una proteína periférica de la MMI, ubicada entre el complejo III y el complejo IV;
- la **ubiquinona**, una molécula hidrófoba, no proteica ubicada entre el complejo I, (II) y el complejo III.

A continuación, se describe el proceso mediante el que los nucleótidos $NADH+H^+$ y $FADH_2$ ceden sus electrones y vuelven a estar en estado oxidado, como cuando llegaron a actuar como coenzimas del ciclo de Krebs (reoxidación de los nucleótidos). Además, se explica la secuencia del flujo de los electrones y consecuente bombeo de protones.

 # Reoxidación del $NADH+H^+$ (Fig. 8). Los e^- que transporta esta molécula pasan por el complejo I, luego a la ubiquinona.

 # Reoxidación del FADH2 (Fig. 8). En este caso, los e^- son cedidos al complejo II (no al I, como el $NADH+H^+$) y luego a la ubiquinona

En ambos casos, la ubiquinona los transfiere al complejo III, de ahí el citocromo C y, al complejo IV y, finalmente, al **oxígeno**, que es el **aceptor final de electrones,** que al unirse a ellos y a los protones (en la matriz mitocondrial) permite la formación de **H_20.**

Conforme pasan de una molécula a otra (de izquierda a derecha, en la fig. 8), los e^- pasan de un estado de alta energía a uno de baja energía, ya que la van liberando ("perdiendo") durante ese movimiento. Esa energía libre es la que posibilita que los **complejos I, II y III** transporten **H^+** (movimiento señalado con flechas discontinuas en la imagen anterior). Ese transporte ocurre contra el gradiente de concentración de **H^+** (porque en el EIM la concentración de **H^+** es mayor con respecto a la de la MM) por lo que se lo llama **bombeo**. Como resultado de esta secuencia de transferencia de electrones y protones se genera un gradiente electroquímico en el EIM necesario para la síntesis de ATP (Fig. 9).

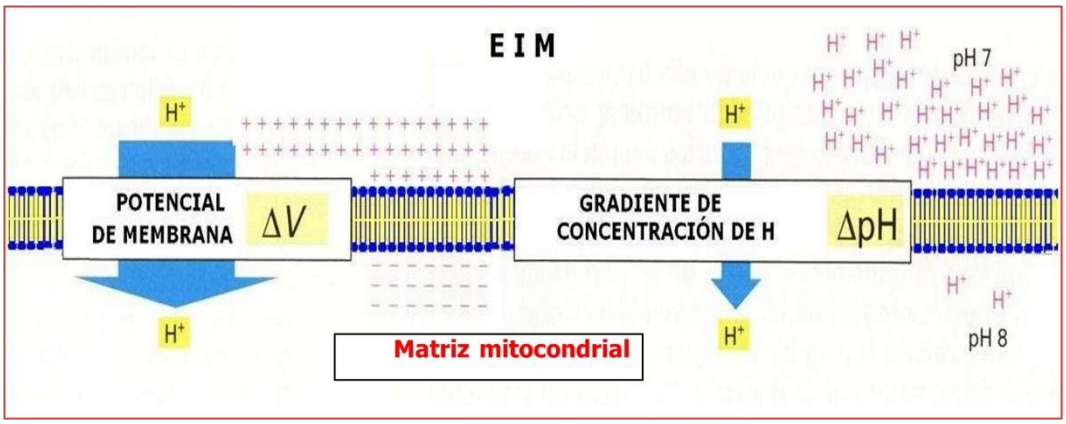


Figura 9. Gradiente electroquímico, es decir, de cargas eléctricas y de concentración) entre el espacio intermembrana (EIM) y la matriz mitocondrial

Pero, ¿cómo se relaciona la existencia de un gradiente electroquímico de protones a través de la MMI con la síntesis de ATP? Esta pregunta la respondió Peter Mitchell, un bioquímico británico que ganó el Premio Nobel en química en 1978, en reconocimiento a su teoría del "**acoplamiento quimiosmótico"**. Según esta teoría, es el movimiento de protones a favor de un gradiente, ***cuando retornan desde el espacio intermembrana a la matriz mitocondrial,*** lo que posibilita la **fosforilación oxidativa** del ADP, molécula que se convierte, entonces, en **ATP.** Esta fosforilación es realizada por una proteína de la MMI, la **enzima ATP sintasa** (Fig. 4 y 10)**.**

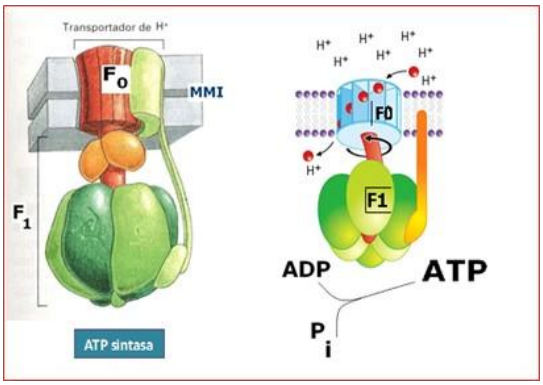


Figura 10. ATP sintasa.

La **ATP sintasa** posee dos partes funcionales diferentes: una porción rotatoria, F0, y una cabeza estática F1 (Fig. 10). La F0 está anclada a la MMI y consta de un canal para el flujo de los protones (en su regreso desde el EIM hacia la MM) y un tallo que gira dentro de la cabeza F1, que se proyecta hacia la matriz y funciona como enzima, ATPsintasa propiamente dicha. El paso de los H^+ por F0 permite que la energía electroquímica del gradiente se transforme en energía mecánica. Esta energía mecánica modifica la conformación de ciertos componentes proteicos de la porción F1, lo que convierte la energía mecánica a química: se adiciona un fosfato al ADP y se obtiene ATP. Esa es la manera en que se **ACOPLAN** los procesos previos (transporte de electrones y protones) con la síntesis final del ATP.

Cabe aclarar que las moléculas de ADP que se fosforilan surgen como resultado de la hidrólisis de moléculas de ATP consumidas en distintas reacciones metabólicas. El gradiente electroquímico de protones del espacio intermembrana no solo permite sintetizar ATP, sino también impulsar procesos de transporte de piruvato, ADP, fosfato inorgánico, importación de proteínas citosólicas, exportación de ATP, entre otros usos.

Termogénesis (no tiritante)

Se mencionó que el gradiente electroquímico de protones es el nexo entre el transporte de electrones y protones y la fosforilación oxidativa del ADP (síntesis de ATP). Sin embargo, en ocasiones ese gradiente electroquímico puede **DESACOPLARSE** de la síntesis de ATP y, en su lugar, se disipa calor mediante mecanismos diferentes al de la termogénesis tiritante (por temblor) (Fig. 11). En este proceso los protones retornan a la matriz mitocondrial a través de otras proteínas que son diferentes a la ATP sintasa, se trata de proteínas desacoplantes específicas, las UCP (del inglés *uncoupling proteins*). Existen numerosos tipos de proteínas UCP, pero la UCP1, también llamada **termogenina**, es la principal responsable de este efecto termogénico.

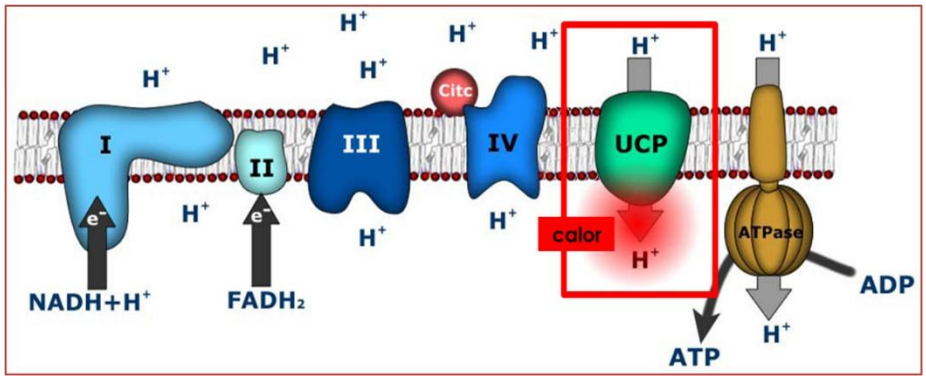


Figura 11. El regreso a la MM de los H^+ mediante la proteína desacoplante (UCP), en lugar de mediante la ATPsintasa, produce la disipación de gran cantidad de calor.

Las UCP son especialmente abundantes en las mitocondrias de las células del tejido adiposo pardo o grasa parda, abundante en los recién nacidos y en los animales que hibernan. Una función de este tejido es disipar calor. Por lo tanto, la UCP1 es un canal alternativo para el regreso de los protones desde el espacio intramembranoso a la matriz mitocondrial. De esa forma, la energía almacenada en el gradiente se disipa mayoritariamente en forma de calor; solo una fracción es empleada en la síntesis de ATP.

Participación en la apoptosis

La apoptosis es un tipo de muerte celular, conocida como muerte celular programada, que se desencadena por señales extracelulares (**vía extrínseca**) o intracelulares (**vía intrínseca**= mitocondrial); estas señales ponen en marcha una serie de reacciones que conducen a la activación de enzimas (principalmente caspasas) y otras proteínas intracelulares que llevan a la autodestrucción celular.

Las mitocondrias son las protagonistas de la vía intrínseca de la apoptosis (si bien también interviene el retículo endoplásmico en su regulación), que se activa en respuesta al daño intracelular, sustancias tóxicas, entre otras señales. Ante ellos, se producen cambios en la permeabilidad de la MME que conducen a la liberación de diversas moléculas proapoptóticas (que estimulan la apoptosis), como el citocromo C (que forma parte de la cadena respiratoria), entre otras. El citocromo desencadena la formación de un complejo denominado apoptosoma que provoca la activación de las caspasas y el inicio de una serie reacciones sucesivas que llevan a la hidrólisis de proteínas, fragmentación del ADN, etc. (Fig. 12).

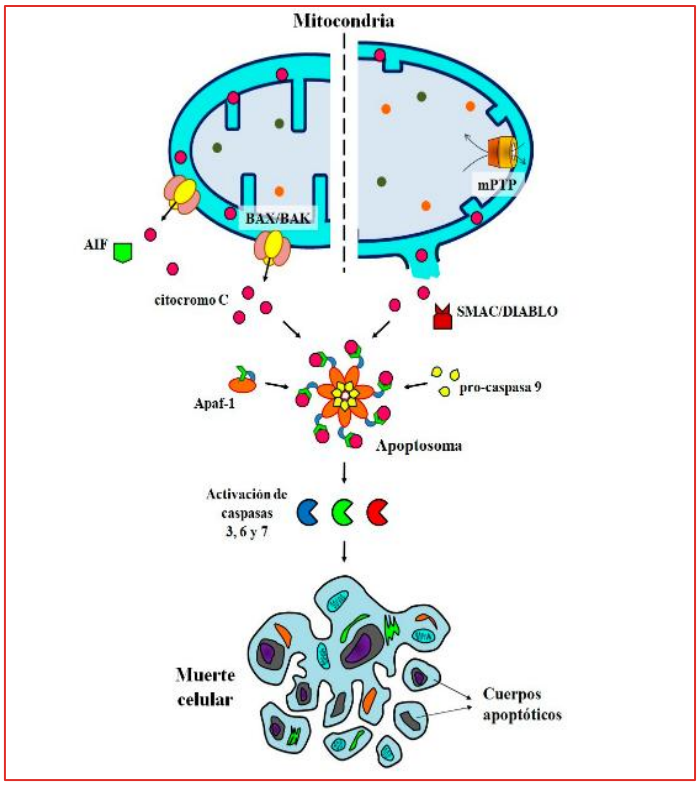


Figura 12.

B) Peroxisomas

Generalidades

Los **peroxisomas** están presentes en la mayoría de las células eucariotas y en todas las células animales estudiadas hasta el momento. Desempeñan múltiples funciones vinculadas con la diversidad de enzimas que poseen y que son específicas para cada tipo celular. En las células eucariotas animales las funciones incluyen procesos oxidativos (como mecanismo de **detoxificación celular**), pero **sin síntesis asociada de ATP como ocurría en la mitocondria**. También participan en la síntesis de algunos lípidos, y en otras reacciones no metabólicas, vinculadas con la respuesta ante el estrés, la eliminación de patógenos, la defensa antiviral, la señalización celular y el envejecimiento. En plantas, hongos y protistas el espectro de funciones es mayor. Los peroxisomas no poseen movilidad propia y se distribuyen por el citoplasma celular por sus interacciones con los microtúbulos y los filamentos de actina.

Ultraestructura

Es muy sencilla, consta de una sola membrana, una matriz proteica y un núcleo cristalino (inconstante) que forma parte de la matriz y está formado por una enzima (Fig. 13). En la matriz se encuentran más de 50 tipos de enzimas oxidativas. De hecho, esta organela debe su nombre a que las primeras enzimas que se descubrieron en su interior fueron las peroxidasas, enzimas que catalizan reacciones REDOX, utilizando un peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) como agente oxidante.

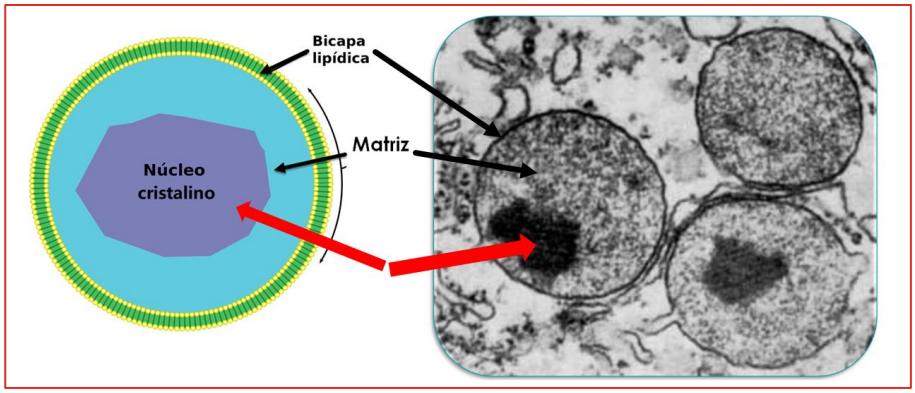


Figura 13. Componentes ultraestructurales de los peroxisomas. Si bien no está graficado, su membrana también posee proteínas.

Origen/ formación

Los peroxisomas pueden formarse: (1) **a partir de peroxisomas preexistentes**: por medio de la fisión. Para ello, los peroxisomas toman contacto con el RE, se transfieren lípidos a su membrana, lo que aumenta su superficie y luego se dividen en dos nuevos peroxisomas. Posteriormente, van aumentando su tamaño y contenido mediante la importación de proteínas desde el citosol. Las proteínas del citosol que se incorporan al peroxisoma poseen un péptido señal que indica su destino; (2) **formación *de novo***, a partir de vesículas provenientes del RE y vesículas desde las mitocondrias (Fig. 14).

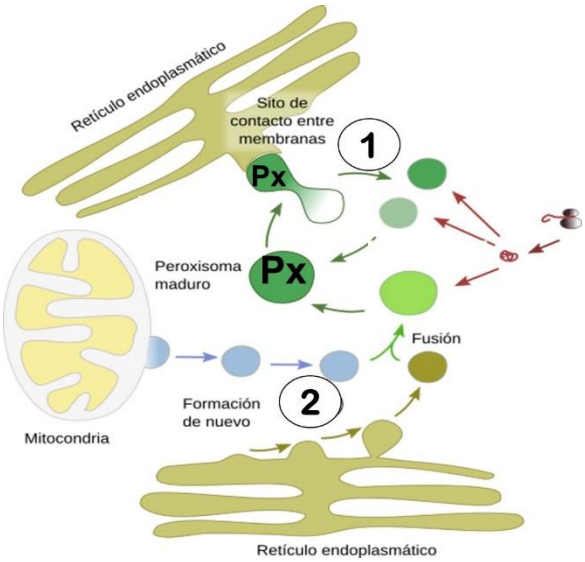


Figura 14

Funciones

Son muy diversas y dependen del tipo de enzimas que contiene, que a su vez varían con el tipo celular. Más allá de su localización, la característica definitoria de un peroxisoma es que posee la enzima CATALASA. Diversas oxidasas que contiene el peroxisoma, al actuar sobre un sustrato, producen ***peróxido de hidrógeno*** (H_2O_2); es la catalasa la que lo degrada en agua y oxígeno. Así, la generación y degradación del H_2O_2 ocurren en la misma organela, protegiendo al resto de la célula de la exposición a este compuesto nocivo.

La catalasa emplea en su acción diferentes sustancias (como donantes de electrones), por ejemplo, metanol, etanol, formaldehído, etc.; como todos estos compuestos son nocivos para las células, su detoxificación por la catalasa es una función vital de los peroxisomas; posiblemente ésta es la causa de que los peroxisomas sean tan abundantes en el hígado y el riñón.

La mayoría de los animales (no los primates) necesita a la urato-oxidasa o uricasa, una enzima peroxisomal, para oxidar el urato que se forma durante el catabolismo de los ácidos nucleicos y de algunas proteínas.

En otras células eucariotas, como las células vegetales, los peroxisomas intervienen en la conversión de reservas lipídicas en hidratos de carbono.

C) *Funciones compartidas entre las mitocondrias y los peroxisomas (principalmente)*

1. Detoxificación de especies reactivas del oxígeno (ROS)

Las especies reactivas del oxígeno (ROS = sigla por su nombre en inglés) son formas inestables del oxígeno. Se les dice inestables porque reaccionan con otras moléculas (fosfolípidos, proteínas, ADN) y como consecuencia, de manera directa o indirecta, las dañan.

En la figura se muestra que, a partir del oxígeno (izquierda) se generan formas tóxicas por reducción; si la reducción avanza se forma agua, que no es tóxica. El anión superóxido, peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo son algunas de las ROS (Fig. 15). También existen especies reactivas del nitrógeno (NOS).

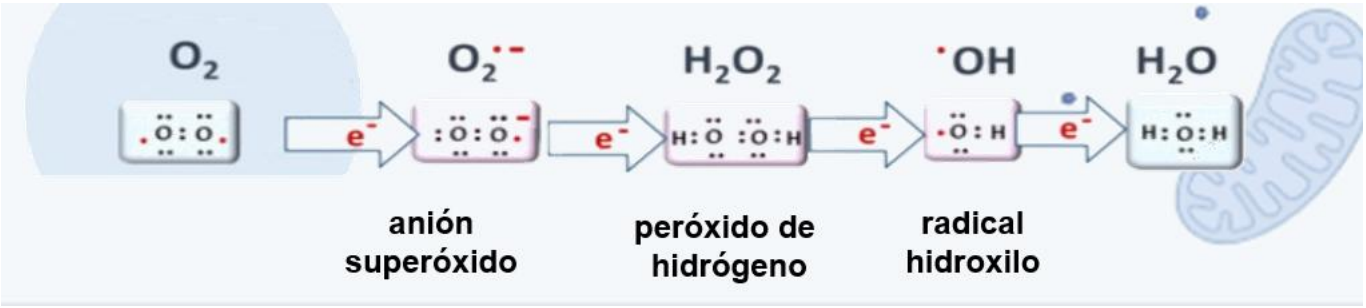


Figura 15. Progresión desde el oxígeno molecular hasta el agua, mediante reducción. Las moléculas intermedias son potencialmente tóxicas.

Las ROS se producen y eliminan habitualmente tanto en las **mitocondrias** y **peroxisomas** como en el **retículo endoplasmático,** el **citosol** y el **núcleo**. Se generan normal y constantemente en reacciones de óxido-reducción (redox), por ejemplo, durante el transporte de electrones en la membrana mitocondrial interna, durante la oxidación de ácidos grasos (ver más adelante), durante la oxidación del ácido úrico en los peroxisomas, etc. Esas ROS son contrarrestadas por ***mecanismos antioxidantes***.

Los mecanismos antioxidantes pueden ser **enzimáticos** o **no enzimáticos**. Entre las enzimas que eliminan ROS se encuentran la **catalasa** (en los peroxisomas), las **superóxido dismutasas** (en el citosol, mitocondrias y peroxisomas), las **glutatión peroxidasas** (en el citosol, mitocondrias y núcleo). Las **vitaminas C y E** son dos ejemplos de moléculas que intervienen en mecanismos no enzimáticos de eliminación de ROS.

Las ROS se forman y eliminan permanentemente: en caso de desbalance (por exceso de producción o deficiencia en la eliminación) se produce acumulación de estas moléculas tóxicas y a esta situación se la denomina ***estrés oxidativo*** o estrés REDOX. El estrés oxidativo está involucrado en el envejecimiento y otros procesos que se desarrollan con lentitud: cáncer, inflamación crónica, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson).

2. Metabolismo de lípidos: síntesis de fosfolípidos y colesterol

El crecimiento celular ocurre como consecuencia, entre otros procesos, del aumento en la superficie de todas sus membranas (plasmática y de la organelas membranosas). Las células solo sintetizan nuevas membranas mediante la expansión de membranas preexistentes. La síntesis de lípidos de membrana, como fosfolípidos y colesterol, por lo tanto, se requieren para el crecimiento celular.

Fosfolípidos. Algunos fosfolípidos se sintetizan entre el REL y las mitocondrias (Fig. 16), otros entre los peroxisomas y el REL o solamente en las mitocondrias.

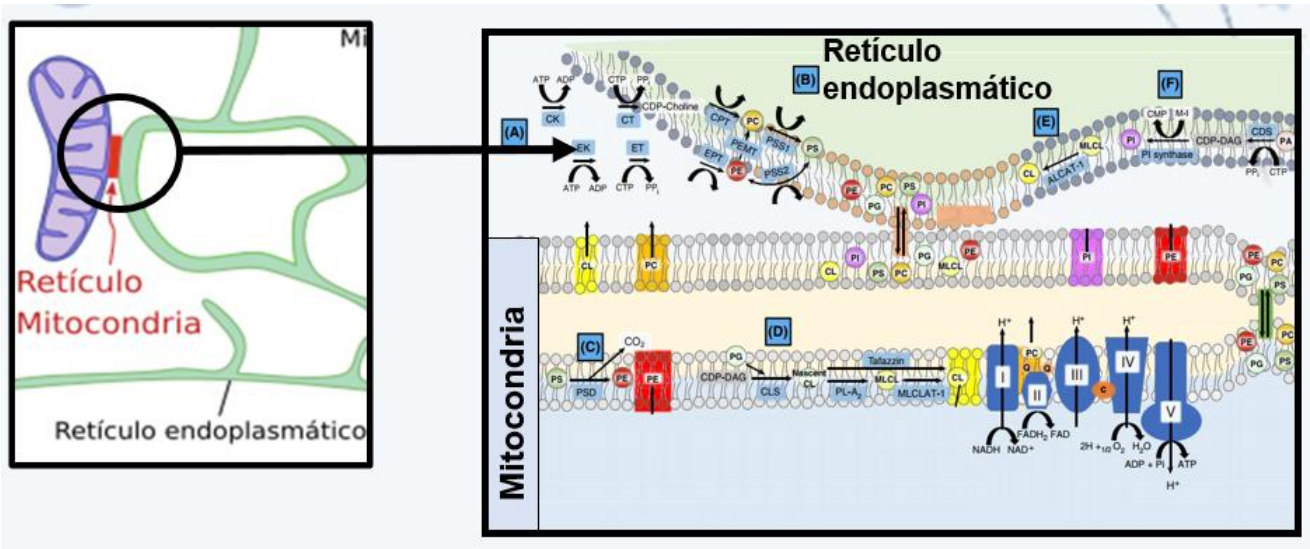


Figura 16. A la izquierda se muestra una zona de contacto entre una mitocondria y el REL; a la derecha se ve con mayor detalle esa zona.

En la **APO 7** se estudió que la síntesis de fosfolípidos era una de las funciones del REL. La síntesis se inicia en el citosol en cercanías de la membrana del REL y prosigue en la hoja citosólica de la membrana del REL (porque allí están las enzimas necesarias específicas). Algunos de los fosfolípidos sintetizados se traslocan a la hoja luminal (interna) del REL, mediante la enzima flipasa. Ciertos fosfolípidos pasan desde el REL hacia la mitocondria, o viceversa, en las zonas de contacto. Algunos, como la fosfatidiletanolamina, se sintetizan en ambas organelas. La cardiolipina es casi exclusiva de las mitocondrias, si bien una muy pequeña proporción de sintetiza en el REL. Un tipo de fosfolípidos llamado **plasmalógenos** se sintetizan en los peroxisomas.

Colesterol

El colesterol es un lípido muy abundante en las membranas celulares. Además de su función estructural, tiene otras funciones: participa en vías de señalización y es una molécula precursora en la síntesis, por ejemplo, de hormonas esteroideas (estrógenos, corticoesteroides, testosterona, progesterona, etc.) (APO 2). Los primeros pasos en la síntesis de colesterol ocurren en el citosol; a partir de allí otras etapas pueden ocurrir en la mitocondria, peroxisomas o REL, pero las últimas etapas ocurren en el REL, donde finalmente se obtiene COLESTEROL (Fig. 17).

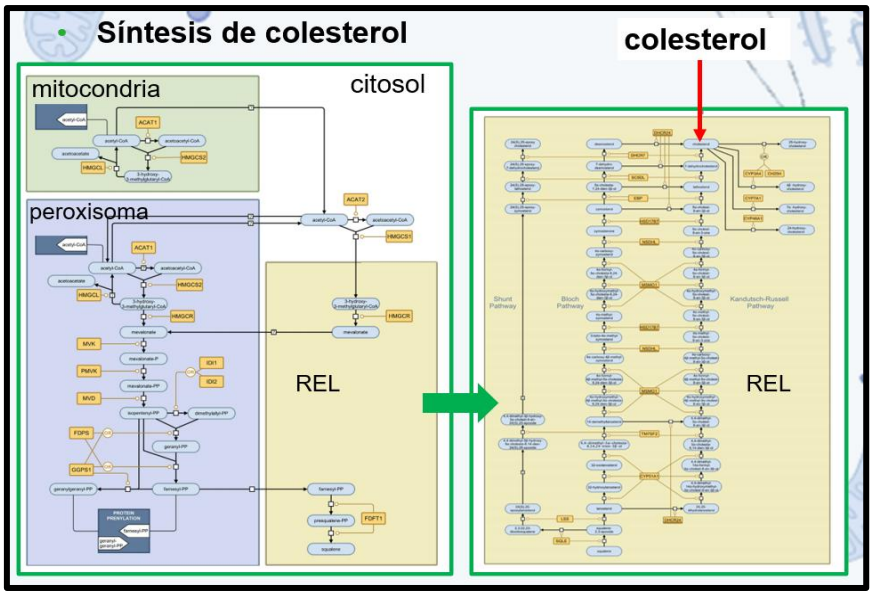


Figura 17. Participación de varias organelas en la síntesis de colesterol

3. Metabolismo de lípidos: β-oxidación de ácidos grasos

Estudiamos en la APO 3 (en el tema "inclusiones") que dentro de las gotas lipídicas citosólicas existen lípidos como los **triacilglicéridos** (o triglicéridos), que tienen función de reserva energética, entre otras; en esas gotas también se almacena el colesterol.

Cuando la célula recibe ciertas señales se induce la ***lipólisis***, es decir, la enzima lipasa (L), que se encuentra en la monocapa de fosfolípidos-proteínas que rodea a la gota lipídica (GL), escinde a los triacilglicéridos (TG) y se liberan ácidos grasos (AG). Los ácidos grasos se convierten en acil-CoA (Fig. 18).

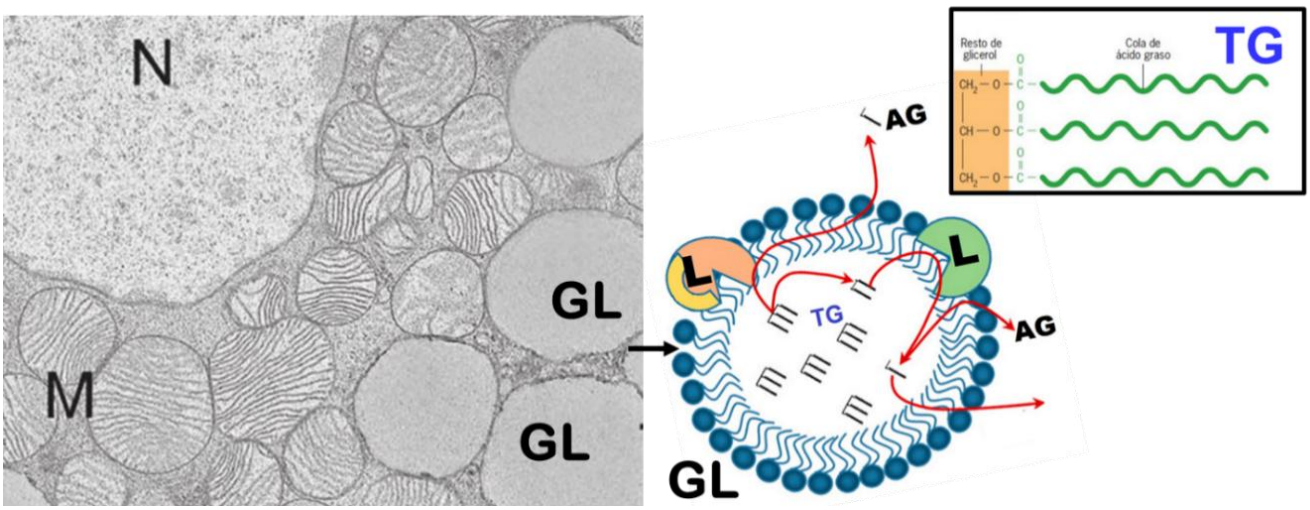


Figura 18. Izquierda: sector de una célula, imagen de microscopía electrónica de transmisión.; se observan mitocondrias (M) y gotas lipídicas (GL). **Centro**, esquema de una gota lipídica; una de las proteínas de la monocapa lipídica-proteica que la limita es la enzima lipasa (L). **Derecha**, recuadro: triglicérido (TG).

Como acil-CoA ingresan en las mitocondrias o en los peroxisomas. Allí son degradados, principalmente mediante **β-oxidación**, en sucesivas etapas (la cantidad de etapas depende de cuán largos eran esos ácidos grasos).

En cada etapa se origina un **Acetil-CoA** (Fig. 19, abajo). Es importante recordar que el Acetil-CoA originado en la *matriz mitocondrial* es utilizado en el **Ciclo de Krebs** que se estudió en esta APO.

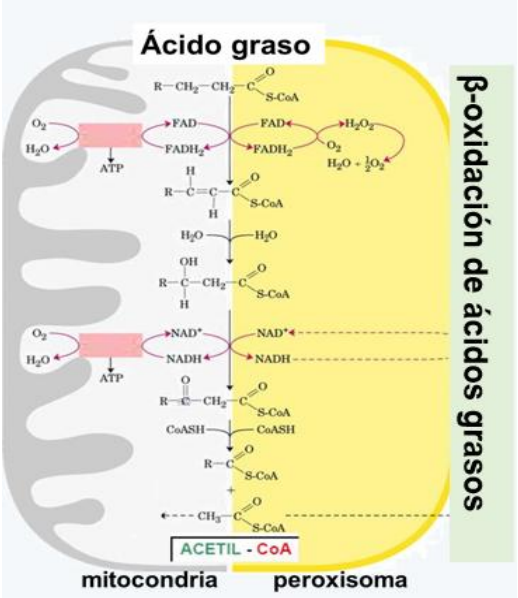


Figura 19. *β*-oxidación de ácidos grasos

4. Almacenamiento de calcio

El calcio citosólico interviene en diversos procesos celulares (exocitosis, contracción muscular, control de canales iónicos, muerte celular, etc.) mediante diferentes mecanismos, por ejemplo, puede ser un **segundo mensajero** en la transducción de una señal extracelular (tema que se menciona en APO 10). La regulación de su concentración en el citosol es, entonces, crítica. El **REL** y las **mitocondrias** son los principales reservorios de calcio; en otras organelas, incluidos los peroxisomas, existen pequeñas cantidades de este catión. Las mitocondrias regulan la concentración de calcio citosólico y, de esta manera, modulan numerosas respuestas celulares. El calcio que se acumula en las mitocondrias puede provenir del medio extracelular o intracelular (por ejemplo, puede provenir del calcio liberado principalmente por el REL). En las mitocondrias puede acumularse hasta 20 veces la cantidad de calcio citosólico. Ciertas zonas de aproximación y contacto entre las mitocondrias y la membrana plasmática (o entre la mitocondria y el REL) facilitan esa relación.

Bibliografía

-Alberts B., et al. Introducción a la Biología Celular. México DF: Editorial Médica Panamericana. 2011 (*actualizado con la 5° edición, de **2018**, "Essential cell biology". Nueva York: Norton & Company).*

-Becker, A. et al. El mundo de la célula. Madrid: Pearson Educación S.A. **2015.**

-Cooper G.M. y Hausman R.B. La célula. Madrid: Marbán. 2010 *(actualizado con la 8° edición de **2019**: Cooper GM, The cell: a molecular approach. Massachussets: Sindauer Associates, Oxford University Press).*

-Dimitrov L, Lam SK, Schekman R. The Role of the Endoplasmic Reticulum in Peroxisome Biogenesis. Cold Spring Harb Perspect Biol 2013;5:a013243.

-Salceda Sacanelles, R. Peroxisomas: organelos polifacéticos. Revista de Educación Bioquímica, 27 (3), 2008, pp. 85-9.